

1/2358

ENDOCARDITIS CAUSADA POR *Staphylococcus aureus*.
ANALISIS DE LA EXPERIENCIA CLINICA Y OBSERVACIONES
DERIVADAS DE UN MODELO EXPERIMENTAL.

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD
AUTONOMA
DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA

Miguel de Górgolas Hernández-Mora

Madrid, 1993

Reg. F. M. 12.360

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de 4 PTO CUM LAUDE
por unanimidad
Madrid, 5/ Marzo / 1993

W. a. g. e.

I. Urdaz

Jose L. Castaño

Dr. J. L.

W. P. M.

A mi mujer Concha.

A mis padres Rafael, Pilar, Jose Luis
y Concha.

A mis hermanos Rafael, Teresa, Pedro,
Inés, Fernando, Isabel, Nacho, Ignacio,
Cristina, Belén y María José.

A la pequeña Isabel.

Al doctor Juan de Dios de la Cruz, jefe de la
Sección de Microbiología, por haberme permitido
realizar mis estudios en su laboratorio y por haberme
prestado su valiosa experiencia y conocimientos.
Al doctor Carlos de la Cruz, jefe de la
Sección de Microbiología, por haberme permitido
realizar mis estudios en su laboratorio y por haberme
prestado su valiosa experiencia y conocimientos.
Al doctor Carlos de la Cruz, jefe de la
Sección de Microbiología, por haberme permitido
realizar mis estudios en su laboratorio y por haberme
prestado su valiosa experiencia y conocimientos.

A los señores Carlos de la Cruz y Carlos de la Cruz,
por haberme permitido realizar mis estudios en su laboratorio
experimental.

Al doctor Francisco de la Cruz, jefe de la
Sección de Microbiología, por haberme permitido
realizar mis estudios en su laboratorio y por haberme
prestado su valiosa experiencia y conocimientos.

Al doctor Carlos de la Cruz y Carlos de la Cruz,
jefes de la Sección de Microbiología, por haberme permitido
realizar mis estudios en su laboratorio y por haberme
prestado su valiosa experiencia y conocimientos.

AGRADECIMIENTOS

A todos los señores que me han prestado su valiosa
experiencia y conocimientos, por haberme permitido
realizar mis estudios en su laboratorio y por haberme
prestado su valiosa experiencia y conocimientos.

A todos los señores que me han prestado su valiosa
experiencia y conocimientos, por haberme permitido
realizar mis estudios en su laboratorio y por haberme
prestado su valiosa experiencia y conocimientos.

Si alguien tiene el mérito de que esta tesis se haya realizado es mi maestro, mi director y mi amigo, el doctor Manuel Luis Fernández Guerrero. El tuvo el valor de aceptarme como estudiante de doctorado cuando yo apenas había iniciado mi actividad clínica. Durante cinco años de residencia en la Fundación Jiménez Díaz disfruté aprendiendo de él, no sólo la medicina científica, sino el exquisito trato humano que necesitan los pacientes. Espero haber asimilado parte de sus profundos conocimientos de las enfermedades infecciosas y la microbiología, especialmente de la endocarditis infecciosa.

A los doctores Carlos Verdejo, Rafael Torres, y Pablo Avilés por transmitirme el testigo de la investigación en el laboratorio experimental.

Al doctor Francisco Soriano y a todos los miembros del Servicio de Microbiología, sin cuyo apoyo y paciencia no hubiera podido realizar esta tesis.

Al doctor Carlos Castilla y a todo el personal del Servicio de Cirugía Experimental. Ellos me ayudaron a disfrutar de las horas de experimentación animal.

A todos los médicos, especialmente a los residentes, de la Fundación Jiménez Díaz que han contribuido en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa.

A Maria del Mar por su inestimable ayuda y cariño que me ha

prestado en el trabajo de secretaría y archivo.

Finalmente quiero agradecer a la Fundación Conchita Rábago el apoyo económico que ha permitido mi dedicación exclusiva a éste trabajo en el último año.

ABREVIATURAS.

CPK: Creatinfosfokinasa.

Cr: Creatinina.

ECO: Ecocardiograma.

EI: Endocarditis infecciosa.

FA: Fosfatasa alcalina.

GOT/ASAT: Glutámico oxalacético transaminasa.

GPT/ALAT: Glutámico pirúvico transaminasa.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

Hb: Hemoglobina.

LDH: Láctico deshidrogenasa.

NUS: Nitrógeno ureico en sangre.

Rx: Radiografía.

SAMR: Staphylococcus aureus meticilin resistente.

SAMS: Staphylococcus aureus meticilin sensible.

TMP-SMZ: Trimetoprim-Sulfametoxazol.

INTRODUCCION

1. Revisión histórica
2. Características de las drogas
3. La acción de las drogas
4. La enfermedad por drogas

OBJETIVOS

1. Clínicos-microbiológicos
2. Terapéuticos del abuso de drogas

CONTENIDO Y METODOS

1. Revisión Clínica
2. Estudios clínicos
- 2.1. Farmacología
- 2.2. Farmacología de las drogas
- 2.3. Curvas de dosis-respuesta
- 2.4. Niveles de toxicidad
3. Modelo experimental de abuso de drogas
- 3.1. Tipos de drogas
- 3.2. Farmacología de las drogas
- 3.3. Características de las drogas
- 3.4. Farmacología de las drogas
- 3.5. Niveles de toxicidad de las drogas
- 3.6. Farmacología de las drogas
- 3.7. Curvas de dosis-respuesta

INDICE

	Pag.
INTRODUCCION	1
1. Revisión histórica.	2
2. Características de los <u>S. aureus</u> .	3
3. La aparición de resistencias.	6
4. La endocarditis por <u>S. aureus</u> .	12
OBJETIVOS	23
1. Clínicos-microbiológicos	24
2. Terapéuticos del modelo experimental	24
MATERIAL Y METODOS	25
1. Revisión Clínica.	26
2. Estudios microbiológicos.	30
2.1. Razas de <u>S. aureus</u> .	30
2.2. Determinación de CMI y CMB.	30
2.3. Curvas de mortalidad.	31
2.4. Niveles de antimicrobianos.	33
3. Modelo experimental de endocarditis.	37
3.1. Técnica quirúrgica.	37
3.2. Inoculación de <u>S. aureus</u> .	48
3.3. Confirmación de la infección.	48
3.4. Tratamiento antibiótico.	48
3.5. Niveles séricos de antibióticos.	52
3.6. Extracción de las vegetaciones.	52
3.7. Cultivos de las vegetaciones.	55

4. Análisis estadístico.	56
4.1. A. estadístico serie clínica.	56
4.2. A. estadístico modelo exper.	56
RESULTADOS	57
1. Resultados de la experiencia clínica.	58
1.1. Descripción de la población.	59
1.2. Factores etiopatogénicos.	62
1.3. Características clínicas.	65
1.3.1. Sintomatología.	65
1.3.2. Exploración física.	67
1.4. Estudios analíticos.	74
1.5. Pruebas complementarias.	80
1.6. Estudios microbiológicos.	85
1.7. Complicaciones.	87
1.7.1. Complicaciones renales.	87
1.7.2. Complicaciones cardíacas.	88
1.7.3. Complic. músculo-esquel.	89
1.7.4. Complicaciones cerebrales.	89
1.7.5. Fenómenos embólicos.	90
1.7.6. Presencia de abscesos.	90
1.8. Tratamiento y evolución.	92
1.9. Mortalidad EI izquierdas.	99
1.9.A. Análisis univariado.	99
1.9.B. Análisis multivariado.	101
1.9.C. Mortalidad en 1ª sem.	102
1.10. Mortalidad EI derechas.	103
1.11. Endocarditis protésicas.	105
1.12. Anatomía patológica.	107

2. Resultados de los estudios "in vitro".	111
2.1. Estudios de CMI y CMB.	111
2.2. Curvas de mortalidad.	113
3. Resultados del modelo experimental.	126
3.1. TMP-SMX en EI por SAMS.	126
3.2. TMP-SMX en EI por SAMR.	129
3.3. Cloxac. vs Vancom. en EI por SAMS.	132
DISCUSION	138
1. De la serie clínica.	139
2. Del modelo experimental.	148
CONCLUSIONES	158
BIBLIOGRAFIA	164

INTRODUCCION.

1. Revisión histórica.

El término estafilococo procede de la palabra griega "staphylé" que significa racimo de uvas, siendo ésta la apariencia microscópica habitual de los estafilococos. Estos organismos fueron denominados "micrococos" por Von Recklinghausen en 1871 (1), *Microsporum sépticum* por Klebs en 1872 (2), "mónadas" por Hueter en 1872 (3) y fue Billroth, en 1874, quien los clasificó según su aspecto en "monococos", "diplococos", "estreptococos" y "gliacocos" (4). Luis Pasteur en Francia (5) y, simultáneamente, un cirujano escocés, Sir Alexander Ogston (6), concluyeron en el año 1880 que los microorganismos eran responsables de la formación de abscesos en seres humanos. Fue el propio Ogston quien en 1882 los denominó "Staphylococcus" y reprodujo la enfermedad inoculando pus a los ratones (7). Rosenbach, en 1884, fue el primero en aislar y conseguir un cultivo puro de estafilococos, lo que le permitió conocer sus características y describir las dos primeras especies de estafilococos: *S. pyogenes aureus* y el *S. pyogenes albus* (8).

En la actualidad la especie *S. aureus* pertenece, junto a las otras dos especies de mayor importancia clínica - *S. epidermidis* y *S. saprophyticus* -, al género *Staphylococcus*, que está incluido dentro de la familia Micrococcaceae (9).

2. Características microbiológicas de los S. aureus.

Los S. aureus son cocos gram positivos con un diámetro que oscila entre 0.7 y 1.2 μm . Aparecen aislados, en parejas, formando cadenas de pequeño tamaño o en forma de racimos. Macroscópicamente tienen un crecimiento rápido en condiciones de aero y anaerobiosis en agar sangre u otros medios no selectivos. El aspecto de las colonias en medios sólidos es similar a pequeños granos de mijo de 1-4 mm, con unos bordes convexos y lisos y con la característica pigmentación dorada proporcionada por los carotenoides. A diferencia de las otras especies de estafilococos, el S. aureus es catalasa positivo, coagulasa positivo, fermentador del manitol y el test de la deoxirribonucleasa también es positivo en la mayoría de los casos (10).

Los S. aureus poseen una capacidad infectiva y destructiva muy importante que viene determinada por los componentes de su propia pared celular y la producción de enzimas y toxinas. El peptidoglicano, que representa el 50% del peso de la pared celular, además de conferir estructura al microorganismo, tiene varias propiedades biológicas como son la estimulación de la producción del pirógeno endógeno de los monocitos humanos y de anticuerpos opsonizantes, posee actividad endotóxica per se, es activador del complemento y favorece la migración de los polimorfonucleares (11). Los ácidos teicoicos de la pared y de la membrana celular también interfieren con los mecanismos inmunológicos de defensa del huesped infectado, estimulando la

producción de anticuerpos anti-ácidos teicoicos, activan la cascada del complemento y favorecen la adherencia del microorganismo a la mucosa nasal (12,13). La proteína A, otro componente de la pared celular presente en la mayoría de las razas, se une a la fracción Fc terminal de todas las inmunoglobulinas IgG humanas excepto las de la subclase 3 (14). Existe un factor agregante denominado en inglés "clumping factor", cuya patogenicidad se desconoce pero que actúa uniéndose al fibrinógeno y favoreciendo la agregación de los microorganismos (15). Envolviendo a los S. aureus hay una cubierta externa de polisacáridos cuya función patogénica no está bien determinada.

De todos los enzimas producidos por los S. aureus - catalasa, coagulasa, hialuronidasa, nucleasa, lipasas y betalactamasas -, tan sólo se conoce bien en la actualidad el papel patogénico de la catalasa, que es capaz de contrarrestar los mecanismos oxidantes destructivos de los polimorfonucleares (16). La importancia de las betalactamasas radica en la resistencia que éstas confieren a los antibióticos.

Sin embargo, son las toxinas producidas por los S. aureus las que mayor poder patogénico tienen sobre el huésped infectado. La alfa-toxina tiene actividad hemolítica y también lesiona las membranas celulares de los leucocitos, plaquetas y fibroblastos. La beta-toxina degrada la esfingomielina presente en algunas células humanas como los eritrocitos, leucocitos y fibroblastos. Otras toxinas menos estudiadas son la delta y la gamma. La

leucocidina actúa sobre los polimorfonucleares humanos lesionando la pared y formando canales que permiten el paso de cationes. Otras toxinas son las exfoliatinas A y B, la toxina asociada con el síndrome del shock tóxico y las enterotoxinas (17-19).

3. La aparición de resistencias a los antimicrobianos.

En el año 1929 se descubre la primera sustancia capaz de inhibir el crecimiento de los S. aureus. Fue el profesor Fleming quien, de forma fortuita, aisló la penicilina a partir de Penicillium notatum (20); sin embargo, no tuvo éxito en conseguir grandes cantidades de dicha sustancia, por lo que dejó apartado este descubrimiento. En 1939 Florey, Chain y sus colaboradores retomaron el trabajo de Fleming y consiguieron determinar la estructura y conocer las propiedades de la penicilina. En 1940 comprobaron su eficacia de forma experimental en ratones infectados con estreptococos y, finalmente, en 1941 trataron con éxito los primeros seres humanos con infecciones estafilocócicas y estreptocócicas (21). A partir de ese momento y coincidiendo con la Segunda Guerra Mundial la producción de penicilina G en los Estados Unidos se generalizó y se empleó en el tratamiento de todo tipo de infecciones, incluidas las producidas por S. aureus.

Pocos años después, en 1945, Spink y colaboradores describen por primera vez una raza de S. aureus productora de betalactamasa capaz de inhibir la acción bactericida de la penicilina G; eran las razas productoras de penicilinas (22). La necesidad de conseguir un compuesto resistente a la acción de las betalactamasas, y de encontrar sustancias con mayor actividad frente a los microorganismos gram negativos que la penicilina G, no se vió satisfecha hasta que en 1959 Batchelor et al aislaron, a partir de un cultivo de Penicillium chrysogenum fermentado sin

un precursor de la cadena lateral añadida, el núcleo del ácido 6-amino-penicilánico (23). La actividad antibacteriana del ácido 6-amino-penicilánico era menos importante que la de las bencilpenicilinas, sin embargo, era más resistente a la destrucción producida por la penicilinasa (23). Este descubrimiento permitió el desarrollo de las penicilinas semisintéticas, siendo la meticilina ("Celbenin" de Beecham Research Laboratories Ltd.) la primera de ellas con gran actividad in vitro e in vivo frente a los S. aureus productores de betalactamasas (24).

razas resistentes al "Celbenin" (Beecham)

Hasta noviembre de 1960 todas las razas de S. aureus estudiadas in vitro frente al nuevo antibiótico resistente a la penicilinasa - la meticilina -, resultaron sensibles a éste, siendo, la mayor parte de ellas, razas productoras de betalactamasas procedentes de los hospitales ingleses (25,26). En enero de 1961 la Dra. Jevons, en el laboratorio de referencia de estafilococos de Colindale (Londres), describe la primera raza de S. aureus con resistencia natural in vitro (CMI: 6-25 µg/ml) al "Celbenin", de un total de 4340 razas remitidas de varios hospitales del Reino Unido y extranjeros; y aunque su frecuencia era muy escasa (0.036 %), advertía de la necesidad de estar alerta frente a un posible aumento de su incidencia (27). Un mes más tarde, en febrero de 1961, la Dra. Barber profundiza en el estudio de la resistencia de los S. aureus a la meticilina y descubre que las razas productoras de penicilinasa, tras sucesivos pases en placas con "Celbenin", se hacen tolerantes a éste y son capaces de multiplicarse en presencia de

concentraciones superiores a 100 µg/ml de meticilina, sin llegar a perder sus características de cultivo, su actividad hemolítica ni la producción de coagulasas; es decir, conservando su armamentario patogénico incluida la tolerancia a la meticilina. Además describe dos nuevas razas del fago-grupo 3, procedentes de infecciones humanas, con resistencia natural a la meticilina (28).

Las optimistas predicciones iniciales de Rolinson (29) y Knox (30), estimando como muy remota la posibilidad de que las razas resistentes al "Celbenin" llegarían a extenderse y a tener importancia clínica, no se cumplieron. Muy al contrario, alrededor de 1968, se detectó un incremento importante en la frecuencia de aislamientos de S. aureus resistentes a la meticilina, procedentes de muestras clínicas en el Reino Unido (31). Al final de la década de los 60 y en los primeros años de los 70, la incidencia de infecciones graves por SAMR en los hospitales europeos fue muy elevada (32). Sin embargo, en algunas zonas de Europa como Suiza, en 1975 la proporción de infecciones producidas por SAMR se había reducido, por razones no bien aclaradas, hasta un 3 % (33).

Las infecciones por SAMR no llegarían a los Estados Unidos de América hasta mediados de los años 70, alcanzando proporciones epidémicas a principios de los años 80 (34-40). En una exhaustiva revisión de la literatura, Haley et al concluyeron que la mayor parte de las infecciones aparecían en los hospitales universitarios terciarios de las grandes ciudades y que el germen

se introducía en los hospitales a través, principalmente, del traslado de individuos infectados o colonizados por SAMR - pacientes y cirujanos - procedentes de otros hospitales de referencia (32).

En la actualidad las infecciones por SAMR continúan siendo uno de los problemas más destacados entre las infecciones nosocomiales intrahospitalarias así como en pacientes adictos a drogas por vía parenteral, donde su incidencia es, en ocasiones, superior al 50 % de los aislamientos (41).

Actualmente se conocen tres mecanismos diferentes responsables de la resistencia de los S. aureus frente a diversos antibióticos: la resistencia mediada por betalactamasas, la resistencia intrínseca (metecilín-resistencia) y la tolerancia.

La producción de betalactamasas (penicilinasas) capaces de destruir la molécula de penicilina antes de que el antibiótico lesione la pared celular, es el primero de los mecanismos de resistencia conocidos (22). Este mecanismo de resistencia depende directamente de la cantidad del inóculo, de tal manera que a mayor cantidad de S. aureus productores de betalactamasas, mayor es la CMI del antibiótico (42). Se pensaba que existían tres clases de betalactamasas, ya que el efecto inóculo frente a algunos antibióticos era variable, siendo el ejemplo más evidente el de la cefaloridina (43); sin embargo hoy se han caracterizado cuatro tipos de betalactamasas (44). La producción de betalactamasas está generalmente codificada mediante plásmidos y son muy pocas las razas de estafilococos que contienen

cromosomas codificadores de la producción de estas enzimas (45).

La resistencia intrínseca (resistencia a la meticilina) se conoció poco tiempo después de la comercialización de la meticilina (27). El término define a las razas de *S. aureus* con una CMI elevada (superior a 20 µg/ml de meticilina por el método de dilución en caldo). Los *S. aureus* resistentes a la meticilina tienen una expresión fenotípica de la resistencia muy heterogénea y, aunque todas las células de una población resistente tienen el gen responsable, tan sólo una en 10⁶ expresará en un cultivo a 37°C dicha resistencia (43). En este mecanismo de resistencia no hay destrucción de la estructura del antibiótico. La resistencia a la meticilina de los *S. aureus* está asociada con la producción de una proteína de unión a la penicilina (PBP) que no aparece en las razas sensibles; se denomina PBP2a o PBP2' y tiene una afinidad muy baja para unirse a los antibióticos betalactámicos (46). El factor genético que confiere la resistencia a la meticilina se denomina *mec* y tiene un origen cromosómico. El gen PBP 2a es una parte de *mec*, y su estructura es muy similar al gen de las betalactamasas, por lo que se sospecha que la regulación de este gen es similar al de las betalactamasas; sin embargo existen pruebas de que hay muchos otros factores que influyen (sistema autolítico enzimático, reguladores de la expresión de PBP2a, etc.) en la resistencia a la meticilina (46,47). Existen además razas de *S. aureus* con bajo nivel de resistencia a la meticilina cuyo mecanismo intrínseco, bioquímico y genético, es diferente de las razas verdaderamente resistentes (48). Ya se disponen de técnicas muy sensibles como

la reacción de polimerasa en cadena (PCR) para la detección de razas de S. aureus resistentes a la meticilina (49).

El tercer mecanismo de resistencia a los antibióticos de los S. aureus es la tolerancia. Fue descrito inicialmente por Sabath et al en 1976. Razas tolerantes son aquellas con una mínima concentración bactericida superior, al menos, 32 veces la CMI (50). La presencia de un factor inhibidor de la autolisina parece ser el responsable de que las razas tolerantes tengan un sistema autolítico defectuoso (50). El fenómeno aparece frente a penicilinas, cefalosporinas y vancomicina; y su incidencia no es infrecuente, alcanzando el 50% de las razas en algunas ocasiones. Es posible que un bacteriófago sea el responsable de la transmisión de la tolerancia entre razas (51), aunque este aspecto no está completamente dilucidado.

4. La endocarditis por S. aureus.

La frecuencia de la endocarditis por S. aureus ha variado a lo largo de las últimas décadas. En la era preantibiótica su incidencia era escasa; en 1926 Thayer observó que de 536 casos de EI, sólo un 6.9 % (37 pacientes) eran producidas por S. aureus (52). En el año 1941, Skinner y Keeffer, sólo diagnosticaron siete pacientes con endocarditis en una serie de 122 casos de bacteriemia estafilocócica (53); y otros autores americanos encontraron cifras similares (54). Sin embargo, poco tiempo después se apreció un aumento en su incidencia; así Wilson y Hamburger revisaron 55 casos de septicemia estafilocócica ocurridos entre 1940 y 1954 y observaron que el 64 % de ellos padecían endocarditis (55). Igualmente en 1952, Dowling et al aportaron 25 casos (56) y revisaron la experiencia de otros cuatro autores (57-60) concluyendo que el S. aureus se había convertido en el segundo organismo más frecuente productor de endocarditis, manteniéndose el S. viridans en primer lugar con una relación frente a los estafilococos de 2.6:1. Watanakunakorn et al observaron que la incidencia de endocarditis estafilocócica en las tres décadas desde 1940 hasta 1971 era similar (61). Sin embargo, el incremento de las endocarditis estafilocócicas en pacientes drogadictos (62-66), el desarrollo de la cirugía cardíaca y los recambios valvulares (67,68) y el mayor empleo de accesos venosos y técnicas invasivas favorecedoras de bacteriemias (69-75), han supuesto que, en la actualidad, entre el 25 y el 35 % de las EI están producidas por S. aureus (76-84).

La patogenia de la endocarditis estafilocócica es compleja y similar a la de otros microorganismos, aunque presenta algunas particularidades (85,86). Los estudios experimentales en animales han permitido conocer, en parte, los factores que intervienen en el asentamiento microbiano sobre el epitelio valvular (87,88). La existencia de una endocarditis trombótica no bacteriana, secundaria al depósito de fibrina y plaquetas sobre un endotelio previamente lesionado por múltiples causas, es la lesión inicial donde se asientan los microorganismos circulantes del torrente sanguíneo (89). En 1975 Gould et al demostraron que los microorganismos asociados más frecuentemente con la EI (estreptococos, estafilococos, pseudomonas) se unían con mayor facilidad al endotelio valvular que otros menos habituales (K. pneumoniae, E.coli) (90). La fibronectina y otros componentes epiteliales (fibrinógeno, laminina, colágeno tipo 4, etc.) son los puntos de unión de las bacterias (91-93). Sin embargo, la endocarditis por S. aureus puede establecerse sobre un endotelio valvular normal, no dañado previamente, y esto es debido a una interacción entre el estafilococo y unas zonas específicas del endotelio valvular, estando esta unión mediada por varios receptores de las células endoteliales y subendoteliales (94,95). También se sabe que las células endoteliales fagocitan los estafilococos (96) y que el endotelio valvular tiene un papel relevante en la activación de la coagulación y, por tanto, en el inicio de la formación de las vegetaciones sobre las válvulas cardíacas colonizadas por S. aureus (97).

Las manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa por S. aureus se han mantenido constantes a lo largo de los años. Sin embargo, hasta los años sesenta, la mayoría de estas infecciones asentaban en las válvulas izquierdas. Por las razones anteriormente mencionadas la endocarditis derecha es, en nuestros días, la infección valvular que con mayor frecuencia se atiende en los centros hospitalarios (79,80,82,83). Las diferencias clínicas y en la evolución de las endocarditis estafilocócicas derechas y las izquierdas son tan marcadas que, aun siendo una misma infección, es lícito considerarlas como dos enfermedades distintas (78,80).

La mortalidad de la EI izquierda por S. aureus antes del descubrimiento de la penicilina era en torno al 84 %; descendió hasta el 67 % con la aparición de la penicilina, cuando la mayoría de los microorganismos eran sensibles a ella y, en la era de la meticilina se mantuvo entre el 40 y el 50 % (56,98). A pesar del desarrollo de la cirugía cardíaca valvular y de la disposición de nuevos antibióticos, a lo largo de los últimos cuarenta años los porcentajes de mortalidad de esta infección continúan siendo muy elevados, alcanzando cifras que oscilan entre el 30 y el 70 % (72,99-105). Por el contrario, la infección de las válvulas del corazón derecho tiene una evolución mucho más favorable, obteniéndose la curación en más del 85 % de los casos en casi todas las series publicadas (64,66,80,82,83,106-109), incluso en los casos con infección asociada por el virus de la inmunodeficiencia humana (110).

La elevada mortalidad de la EI estafilocócica izquierda de válvulas nativas y protésicas, junto con la aparición de razas resistentes a la meticilina (111-115) y razas tolerantes a la vancomicina y a otros antibióticos (116-122), obligan a investigar nuevas fórmulas terapéuticas.

La necesidad de profundizar en el conocimiento de esta infección, intentando descifrar las claves patogénicas y disponer de un modelo válido para probar nuevos antibióticos, hizo que se desarrollaran los modelos experimentales de endocarditis infecciosa.

Winge y Heiberg a mediados del siglo XIX hicieron los primeros intentos de reproducir experimentalmente la EI, aún antes de que se conociera la naturaleza microbiana de la enfermedad (123,124). En 1886, Wyssokowitsh consiguió producir la infección en válvulas cardíacas mediante un sistema que las dañaba seguido de la inyección parenteral de bacterias (123). En 1938 Kinsella y Muether comenzaron a introducir, a través de la arteria carótida de los perros, unos ganchos con los que podían erosionar las válvulas del corazón izquierdo -aórtica y mitral-. Un mes después, inyectando estreptococos por vía intravenosa, producían endocarditis en la mayoría de los animales (125). Unos años más tarde, en 1956, Higham reproducía el modelo de endocarditis infecciosa en perros pero con un abordaje diferente para dañar la válvula aórtica; introducía un punzón a través de la aorta ascendente y posteriormente inoculaba por vía intravenosa S. aureus o S. mitis (126). Durante los años 60,

Hamburger et al describieron la historia natural de la enfermedad y establecieron los parámetros para valorar su curación (127,128). En años posteriores surgieron nuevos métodos para aumentar la susceptibilidad de los animales a la infección: la creación de fístulas arteriovenosas, inyecciones repetidas de bacterias, obstrucciones linfáticas y empleo de sustancias vasoactivas entre otros (129). Pero todos estos métodos resultaban complejos de realizar y tenían un índice de reproductibilidad no muy elevado.

Al final de los años sesenta dos investigadores americanos marcan un hito en el desarrollo de los modelos experimentales; Smits y Freedman observaron la facilidad con que los catéteres intravenosos inducían bacteriemia (130) y, recordando que uno de sus pacientes tenía endocarditis en el lugar de contacto del catéter con la aurícula derecha, introdujeron un catéter por vía intravenosa en el corazón derecho de un conejo y, posteriormente, inyectaron un inóculo de bacterias a través de él (131). Los resultados fueron excelentes ya que todos los animales adquirieron la infección sobre la válvula tricúspide o sobre la pared auricular (132). A continuación se consiguieron resultados similares cateterizando la arteria carótida izquierda y provocando endocarditis sobre la válvula aórtica (133). En 1972 Durack y Beeson modificaron el método dejando el catéter in situ e inyectando las bacterias a través de una vena del conejo (134). También comprobaron que la colonización de las vegetaciones fibrino-plaquetarias inducidas por el catéter ocurría rápidamente y que la multiplicación de las bacterias comenzaba de forma

inmediata, de manera que a la hora y media el número de bacterias en las vegetaciones era 10^5 UFC/g, a las 16 horas era 10^6 UFC/g y a las 24 horas era de 10^7 UFC/g (135).

Finalmente, en marzo de 1978, Santoro y Levison reprodujeron el mismo método del Durack y Beeson pero empleando ratas en lugar de conejos. Los resultados fueron similares a los realizados en los conejos y el número de colonias alcanzado en las vegetaciones aórticas era también 10^7 UFC/g (136).

La endocarditis experimental aórtica tanto en conejos como en ratas es un método fácil de hacer y altamente reproducible, por lo que es el sistema actual de comprobar la eficacia "in vivo" de los antibióticos. En general, los resultados obtenidos en el modelo animal se correlacionan bien con los estudios "in vitro" y con la experiencia clínica en humanos (137).

En el tratamiento de la endocarditis experimental por S. aureus sensible a la meticilina se ha comprobado la eficacia de múltiples antibióticos. La meticilina es muy eficaz (61,138-142), pero debido a sus efectos secundarios sobre el riñón en los humanos - nefritis intersticial - ha sido sustituida por otras penicilinas semisintéticas (139,143). La nafcilina (139,140,142,144-147), cloxacilina (148,149) y las otras penicilinas isoxazólicas se han mostrado como los antibióticos más eficaces en el tratamiento de esta infección (140), teniendo, en ocasiones, mejores resultados en el descenso del recuento de bacterias en las vegetaciones que la vancomicina (148,150), la

teicoplanina (147,151), la cefalotina y la cefazolina. En la experiencia clínica se ha confirmado también este hecho (116,117,152-161), aunque no se disponen de estudios prospectivos que incluyan un elevado número de pacientes. Las quinolonas - ciprofloxacina (146,162,163), ofloxacina (164), difloxacina (165), enoxacina (165), pefloxacina (166), fleroxacina (167) - también son altamente eficaces en los animales. En humanos se han empleado con éxito en endocarditis derechas (168), aunque ya se han desarrollado resistencias "in vivo" frente a algunas de ellas (121,167,169). Las cefalosporinas tienen buena penetración en las vegetaciones cardíacas (170) y se han utilizado con éxito en el tratamiento de los animales infectados (141,142,171). En la experiencia clínica los resultados terapéuticos han sido dispares (172-179), por lo que, en nuestros días, son fármacos de tercera elección (180). La amoxicilina-clavulánico (181), ticarcilina-clavulánico (150) y la daptomicina (148,182) se han experimentado recientemente con resultados satisfactorios. Otros antibióticos como la ticarcilina (150) y la coumermicina A1 (183) han sido totalmente ineficaces para curar esta infección en los animales.

Un tema de controversia ha sido el hecho de asociar un segundo fármaco - aminoglucósido o rifampicina -, las primeras semanas de tratamiento (184,185). El fundamento teórico de esta asociación es que el segundo antibiótico potenciaría la actividad bactericida del betalactámico (186), con lo que, en una infección tan grave como la EI por S. aureus, una reducción rápida de la población infectante conllevaría una evolución más favorable de la infección. También tendría su justificación en el tratamiento

o con bacteriemia persistente que han mejorado cuando se ha añadido rifampicina (117) o gentamicina (116); aunque no se disponen de estudios prospectivos amplios.

El tratamiento de la EI por S. aureus sensible a la meticilina pero con tolerancia a la vancomicina también ha sido estudiado en el modelo experimental. Estudios comparando la eficacia terapéutica de los antiestafilocócicos frente a razas tolerantes y no tolerantes han sido contradictorios (149,194). El significado clínico de este hecho fue estudiado por Rajashekaraiah y encontró que la duración de la fiebre, el número de complicaciones, los ingresos en las unidades de cuidados intensivos y la mortalidad, eran superiores en los casos de endocarditis por razas tolerantes (119). Aunque la presencia de gérmenes tolerantes entre la población de S. aureus presentes en las vegetaciones es muy alta, su verdadera importancia clínica no está definitivamente determinada (195).

El tratamiento de EI por S. aureus resistente a la meticilina es mucho más complejo, ya que el armamentarium terapéutico es muy limitado. Habitualmente estos microorganismos son resistentes, no sólo a las penicilinas, sino también al resto de los betalactámicos (cefalosporinas) (43); y, con frecuencia, también lo son a tetraciclina, eritromicina, clindamicina, cloranfenicol y algunos aminoglucósidos (40,196). La vancomicina ha sido, y en nuestros días continúa siendo, el antibiótico de elección en la EI por SAMR (114). Otros antimicrobianos que, generalmente, tienen actividad frente a este germen son los

aminoglucósidos - gentamicina, amikacina, etc. -, rifampicina, quinolonas, ácido fusídico, novobiocina, teicoplanina, daptomicina y cotrimoxazol (197). Algunos de ellos se han experimentado en animales con éxito - ciprofloxacina (146,162,198), ofloxacina (163), pefloxacina y fosfomicina (165,199), fleroxacina (200), temafloxacina (201), amoxicilina-clavulánico (181), teicoplanina (147), imipenem-cilastatina (202), daptomicina (148,182),- aunque la experiencia en el tratamiento de humanos es muy limitada.

Estudios "in vitro" demostraron hace años la eficacia del trimetoprim y de la asociación de éste con sulfametoxazol frente a los S. aureus sensibles y resistentes a la meticilina (203-205). Actualmente, la mayoría de las razas de SAMR continúan siendo sensibles al cotrimoxazol . Son pocos los casos registrados en la literatura sobre la eficacia de este antibiótico en el tratamiento de pacientes con EI; sin embargo varios autores han sugerido que pudiera ser eficaz como antibiótico de segunda elección en casos de intolerancia o resistencia a la vancomicina (206-209). Hasta el momento no tenemos datos suficientes para valorar la eficacia terapéutica del TMP-SMZ en el tratamiento de la endocarditis por SAMR.

El deseo de profundizar en el conocimiento clínico, microbiológico y terapéutico de la endocarditis infecciosa por Staphylococcus aureus es el motivo de esta tesis. La necesidad de explorar nuevas alternativas terapéuticas en la EI y en otras infecciones graves producidas por SAMR nos ha motivado a estudiar

la eficacia "in vivo" del TMP-SMZ. Finalmente, es bien sabido que el empleo de vancomicina, en lugar de cloxacilina, como tratamiento empírico de las infecciones estafilocócicas es una práctica frecuente, ya que su actividad bactericida incluye razas de S. aureus resistentes a la meticilina y su farmacocinética permite la administración del fármaco cada 12 horas. Sin embargo, la mortalidad "in vivo" inducida por ambos antimicrobianos podría ser diferente, y quizás la cloxacilina pudiera ser más activa en las razas sensibles a la meticilina. Por ello el análisis de la dinámica de la mortalidad bactericida "in vivo" de ambos fármacos, en un modelo de endocarditis experimental, ha sido otro de los propósitos de nuestro trabajo.

1. OBJETIVOS CLINICO-EPIDEMIOLOGICOS

- 1.1. Conocer las características clínicas de los pacientes con EI por *S. aureus* y su evolución y su relación con la EI por *S. aureus*.
- 1.2. Comparar los aspectos más relevantes de la EI por *S. aureus* con la EI izquierda por *S. aureus*.
- 1.3. Determinar los factores pronósticos de la EI por *S. aureus* y la EI izquierda por *S. aureus*.
- 1.4. Valorar la eficacia del tratamiento médico y quirúrgico de la EI por *S. aureus*.
- 1.5. Conocer la susceptibilidad de los aislados de *S. aureus* de los pacientes con EI por *S. aureus* a diversos antimicrobianos.

2. TRATAMIENTO DEL PACIENTE EXPERIMENTAL

- 2.1. Comparar la eficacia del tratamiento con clindamicina (TWP/SNE) en la EI por *S. aureus* resistente a penicilina con la EI por *S. aureus* resistente a penicilina con otros antimicrobianos (cloxacilina, vancomicina y teicoplanina).
- 2.2. Comparar la rapidez de la actividad de la clindamicina frente a la vancomicina y teicoplanina en la EI por *S. aureus* resistente a penicilina.

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS CLINICO-MICROBIOLOGICOS.

- 1.1. Conocer las características clínicas de los pacientes con EI por S. aureus y su evolución en los últimos 35 años.
- 1.2. Comparar los aspectos más relevantes de la EI derecha con la EI izquierda por S. aureus.
- 1.3. Determinar los factores pronóstico en la EI derecha y la EI izquierda por S. aureus.
- 1.4. Valorar la eficacia del tratamiento antimicrobiano y quirúrgico de la EI por S. aureus.
- 1.5. Conocer la susceptibilidad de los estafilococos aislados de los pacientes con endocarditis frente a diversos antimicrobianos.

2. TERAPEUTICOS DEL MODELO EXPERIMENTAL.

- 2.1. Comparar la eficacia del Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMZ) en la EI por S. aureus meticilin sensible y resistente, con la de otros antiestafilocócicos (cloxacilina, vancomicina y teicoplanina).
- 2.2. Comparar la rapidez de la actividad bactericida de la cloxacilina frente a la vancomicina en la EI por S. aureus meticilin sensible.

1. REVISION CLINICA.

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de EI por S. aureus en la Fundación Jiménez Díaz en el periodo comprendido entre 1955 y 1992, ambos incluidos.

La revisión se realizó de forma retrospectiva hasta el año 1978 y de forma prospectiva desde 1979 hasta 1992, siguiendo un protocolo de la División de Enfermedades Infecciosas de la Fundación Jiménez Díaz. Este protocolo carecía de decisiones prospectivas distintas a las que no fuera tratar a los pacientes conforme a las pautas recomendadas por las autoridades en el tema (180,185,209). También se incluían las siguiente exploraciones: sangre elemental, velocidad de sedimentación globular, bioquímica elemental (SMAC-20), radiografía de tórax, ecocardiograma transcutáneo o transesofágico, orina elemental y sedimento, electrocardiograma, niveles de complemento (C3 y C4), Rose, inmunocomplejos, espectro electroforético y serología frente HIV en los últimos años.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de EI fueron los propuestos por Pelletier y Petersdorf (211) modificados por Von Rein (212):

ENDOCARDITIS SEGURA:

Cuando se obtuvo evidencia basada en la histología del tejido obtenido en la autopsia o durante la intervención quirúrgica, o en la bacteriología (Gram o cultivo) de las vegetaciones o embolias periféricas.

ENDOCARDITIS PROBABLE:

A.- Hemocultivos persistentemente positivos (*) más uno de los siguientes datos:

1. Soplo de insuficiencia valvular de aparición reciente
2. Enfermedad cardíaca predisponente (**) y fenómenos vasculares (***).

B.- Hemocultivos negativos o sólo intermitentemente positivos (#) más todos los siguientes:

1. Fiebre.
2. Soplo de insuficiencia valvular de nueva aparición.
3. Fenómenos vasculares.

ENDOCARDITIS POSIBLE.

A.- Hemocultivos persistentemente positivos más uno de los siguientes:

1. Enfermedad cardíaca predisponente.

2. Fenómenos vasculares.

B.- Hemocultivos negativos o sólo intermitentemente positivos, más todos los siguientes:

1. Fiebre.

2. Enfermedad cardíaca predisponente.

3. Fenómenos vasculares.

(*) Al menos dos hemocultivos, con: 2 de 2 positivos, 3 de 3 positivos, o al menos el 70% de los cultivos positivos si se obtuvieron 4 o más.

(**) Enfermedad valvular o cardíaca bien diagnosticada, o prótesis cardíaca (excluyendo los marcapasos permanentes).

(***) Petequias, hemorragias subungueales, hemorragias conjuntivales, manchas de Roth, nódulos de Osler, meningitis, glomerulonefritis, embolismos pulmonares, cerebrales, coronarios y periféricos.

(#) Cualquier frecuencia de hemocultivos positivos que no cumpla los criterios de hemocultivos persistentemente positivos.

Se excluyeron aquellos casos de fiebre y cardiopatía sin los rasgos antedichos, aún cuando el diagnóstico de EI fuese verosímil y recibieran tratamiento empírico.

La endocarditis derecha en drogadictos se consideró probable en presencia de bacteriemia, embolismo pulmonar séptico y/o presencia de vegetaciones en el ecocardiograma, aún en ausencia de soplos de insuficiencia valvular, siempre que la existencia de tromboflebitis séptica fuese descartada clínicamente (213,214)

Antes de 1970 todos los hemocultivos se realizaron siguiendo la técnica modificada de Schottmuller (215), vertiendo en placas de agar-sangre de cordero 15 ml de sangre del paciente. Las placas eran incubadas en atmósfera de CO₂ a 35°C y observadas diariamente durante 14 días. Posteriormente los hemocultivos se hicieron inoculando asépticamente frascos comerciales que contenían 50 ml de caldo triptosa soja y 0.025% de polianetol sulfonato sódico en vacío con CO₂, con 5 ml de sangre del paciente (Difco Lab., Detroit, U.S.A.). Estos frascos eran incubados anaeróbicamente durante una semana. A las 24 horas de la incubación, de forma rutinaria, se realizaron subcultivos en agar-sangre y agar-chocolate, independientemente de la existencia o no de signos de crecimiento bacteriano en las botellas. Desde 1980, cada hemocultivo consistió en dos frascos comerciales que fueron incubados en condiciones de aero y anaerobiosis respectivamente, y tratados de la misma manera durante dos semanas. A la mayoría de los pacientes con sospecha de EI se les practicaron al menos tres parejas de hemocultivos a lo largo de las primeras 24 horas del ingreso.

2. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS.

2.1. Razas de *S. aureus*.

En el modelo de endocarditis experimental se utilizaron dos razas de *S. aureus* aisladas de pacientes con endocarditis infecciosa de la Clínica Mayo (Rochester, Minnessota; EEUU). Una raza era sensible a la meticilina (Rupper) y la otra era resistente a la meticilina (Walterio). Los microorganismos se conservaban en sangre desfibrinada de carnero a - 70°C. Antes de realizar las pruebas microbiológicas las dos razas se descongelaron y se subcultivaron en agar triptosa soja conteniendo 5% de sangre de carnero.

2.2. Determinación de CMI y CMB.

Para la determinación de las concentraciones mínima inhibitorias (CMI) y bactericidas (CMB) de los organismos aislados de pacientes con endocarditis se hizo con el método de macrodilución en tubo. Las CMIs y CMBs de las razas utilizadas en el modelo experimental se determinaron mediante el método de microdilución (216). El inóculo se preparó a partir de cultivos en caldo en la fase logarítmica de crecimiento diluyéndolo hasta obtener un inóculo de 5.5×10^5 UFC de estafilococos por ml. Posteriormente se inoculó en diluciones dobles seriadas del antibiótico en caldo Mueller-Hinton suplementado con cationes. El caldo Mueller-Hinton se suplementó con 5% de sangre hemolizada de caballo cuando se realizaron los test del cotrimoxazol, ya que

la sangre de caballo contiene la suficiente timidina fosforilasa para inhibir el exceso de timidina que contiene el caldo (203). Se realizaron subcultivos para confirmar la pureza del inóculo y el tamaño del mismo. Las placas conteniendo el inóculo mezclado con las diferentes concentraciones del antibiótico se incubaron a 37°C durante 18 a 24 horas. La CMI se definió como la mínima concentración del antimicrobiano en el caldo sin crecimiento visible de estafilococos. La CMB se determinó subcultivando 100 µl del caldo del pocillo de control, del primer pocillo con crecimiento y de todos los pocillos sin crecimiento visible, y se definió como la mínima concentración de antibiótico capaz de eliminar el 99.9% del inóculo original.

2.3. Curvas de mortalidad.

Las curvas de mortalidad se realizaron con cada uno de los antibióticos empleados con un inóculo de 10^7 UFC de estafilococos por ml. Se hicieron recuentos de colonias a las 0, 4 y 24 horas. Los test se realizaron por cuadruplicado y los resultados se expresaron como valores medios.

Para la raza de S. aureus meticilin sensible se realizaron curvas de mortalidad para los siguientes antibióticos: Meticilina a 20 µg/ml; Cloxacilina a 32, 16, 8, 4, 1 y 0.5 µg/ml; Vancomicina a 16, 4 y 1 µg/ml; Teicoplanina a 15 µg/ml y Trimetoprim/Sulfametoxazol a 5/25 µg/ml.

Para la raza de S. aureus metilicilina resistente se realizaron curvas de mortalidad para los siguientes antibióticos: Metilicina a 20 µg/ml; Vancomicina a 15 µg/ml; Teicoplanina a 15 µg/ml y Trimetoprim/Sulfametoxazol a 5/25 µg/ml.

2.4. Niveles de antimicrobianos.

2.4.1. Niveles de vancomicina.

Los niveles de vancomicina se realizaron por la técnica de inmunoensayo de polarización fluorescente. Se empleó un aparato TDX analysed de Abbott Científica, S.A.

2.4.2. Niveles de teicoplanina.

Los niveles séricos de teicoplanina se realizaron por el método biológico que se describe a continuación. Se preparó una solución de esporas de Bacillus subtilis ATCC 6633 conteniendo 10^{10} UFC por ml. Las placas de Petri, de 88 mm de diámetro, se rellenaron con 6 ml de agar con medio antibiótico n° 2 (Oxoid), más un 5% de KH_2PO_4 1 M, añadiendo posteriormente un 5% de la suspensión de esporas. Los estándares y los sueros problema se colocaron en pocillos de 5 mm de diámetro y se cultivaron las placas a 37°C durante 18 horas. Se midieron los halos producidos por los estándares y los sueros problemas y se representaron en papel semilogarítmico (Figura M.1.).

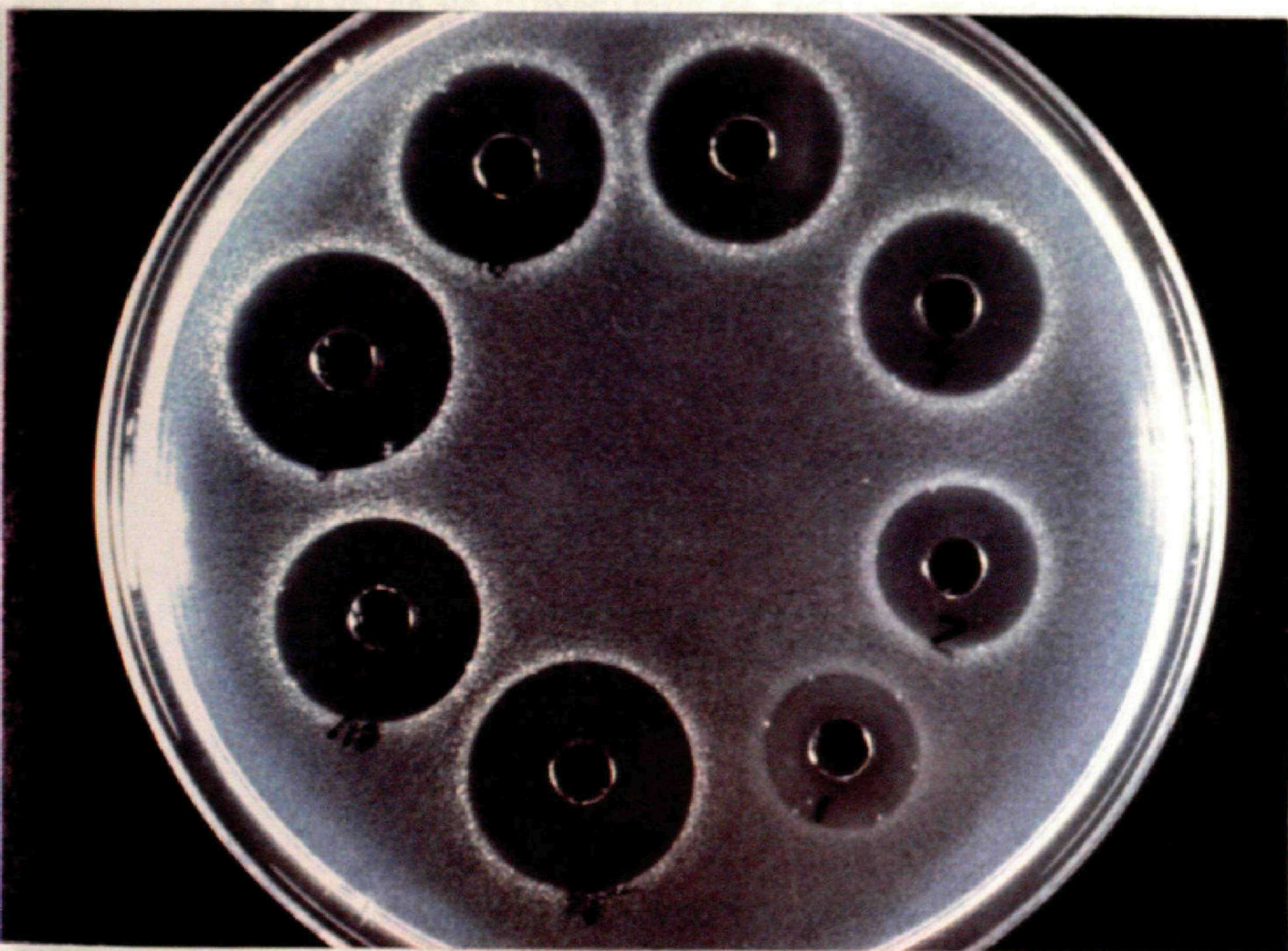


Figura M.1. Representación de los niveles de teicoplanina mediante bioensayo con *B. subtilis* ATCC 6633.

Figura M.2. Representación de los niveles de teicoplanina mediante bioensayo con *B. subtilis* ATCC 6633.

2.4.3. Niveles de cloxacilina.

Los niveles de cloxacilina se realizaron por un método biológico empleando esporas de *Bacillus subtilis* ATCC 6633 y un medio antibiótico número 2 (Oxoid). Los estándares y los sueros problema se colocaron en pocillos de 5 mm de diámetro y se cultivaron las placas a 37°C durante 18 horas. Se midieron los halos producidos por los estándares y los sueros problemas y se representaron en papel semilogarítmico (Figura M.2.).

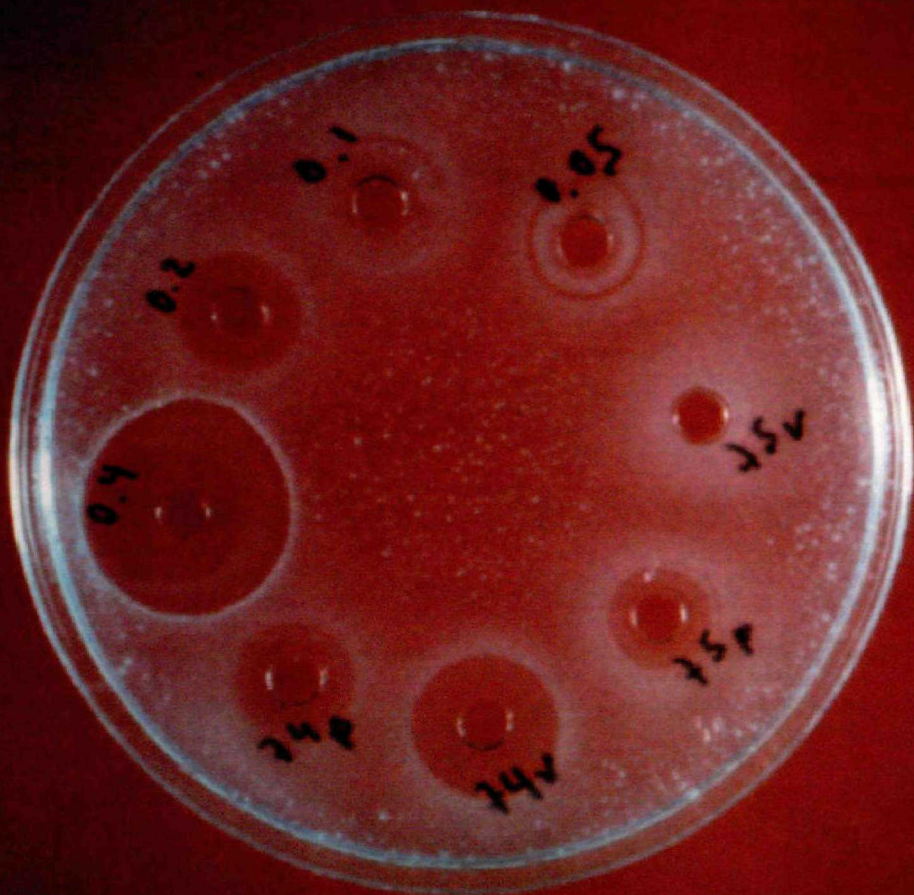


Figura M.2. Representación de los niveles de cloxacilina mediante bioensayo.

2.4.4. Niveles de trimetoprim.

Los niveles de trimetoprim se realizaron por el método biológico descrito por Bushby y Hitchings (217); empleando una solución de esporas de Bacillus pumilus conteniendo 10^7 esporas por ml. Se utilizaron placas de 25 cm x 25 cm vertiendo 140 ml de agar Lab-Lemco (Oxoid) con 3% de esporas y PABA. Los estándares y los sueros problema se pusieron en pocillos de 6 mm, cultivándose a continuación a 30°C durante 18 horas. Se midieron los halos producidos por los estándares y los sueros problemas y se representaron sus valores en papel semilogarítmico.

3. MODELO EXPERIMENTAL DE ENDOCARDITIS.

3.1. Técnica quirúrgica.

El modelo experimental empleado para la producción de endocarditis infecciosa fue el descrito por Garrison y Freedman en 1970 (132) con las modificaciones introducidas por Durack y Beeson dos años después (134).

Se utilizaron conejos blancos de la raza New Zealand con un peso entre 2 y 3 kg. Los animales se anestesiaron con una mezcla de Ketamina 35 mg/kg (Ketalar) y Xylacina 5 mg/kg (Rompun) administrada intramuscularmente. Con una técnica aséptica se realizó una incisión media en el cuello de 5 cm, disecándose a continuación los diversos planos musculares hasta disecar y exponer la arteria carótida derecha. La arteria se ligó en su porción proximal y a continuación se realizó una pequeña incisión por donde se introdujo un cateter de cloruro de polivinilo. Posteriormente se avanzó dicho cateter hasta el ventrículo izquierdo, a través de la válvula aórtica. Para comprobar su correcto emplazamiento en el interior del ventrículo izquierdo se dispuso de un registro visual de presión conectado a la luz del cateter. El cateter se anudó a la arteria carótida derecha y se abandonó en el interior del ventrículo durante todo el experimento. A continuación se cerró la herida quirúrgica mediante sutura quirúrgica (Figuras M.3-12.).



Figura M.3. Preparación del campo quirúrgico con afeitado de la cara anterior del cuello y limpieza de la zona con un antiséptico.



Figura M.4. Incisión laterocervical anterior derecha de 4 cm de longitud.

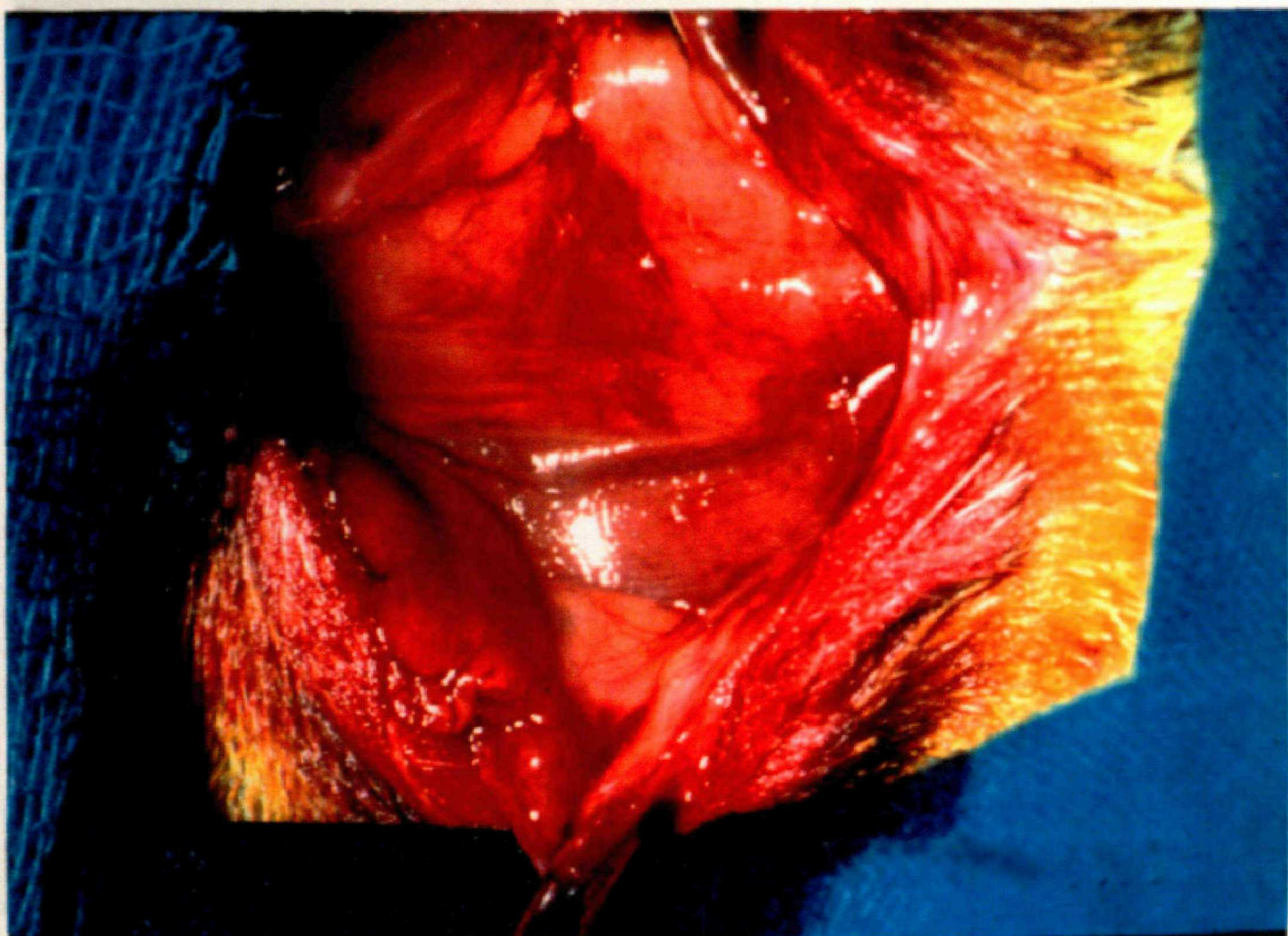


Figura M.5. Disección de los dos haces del músculo esternocleidomastoideo. Por debajo de ellos se empieza a visualizar la arteria carótida derecha.

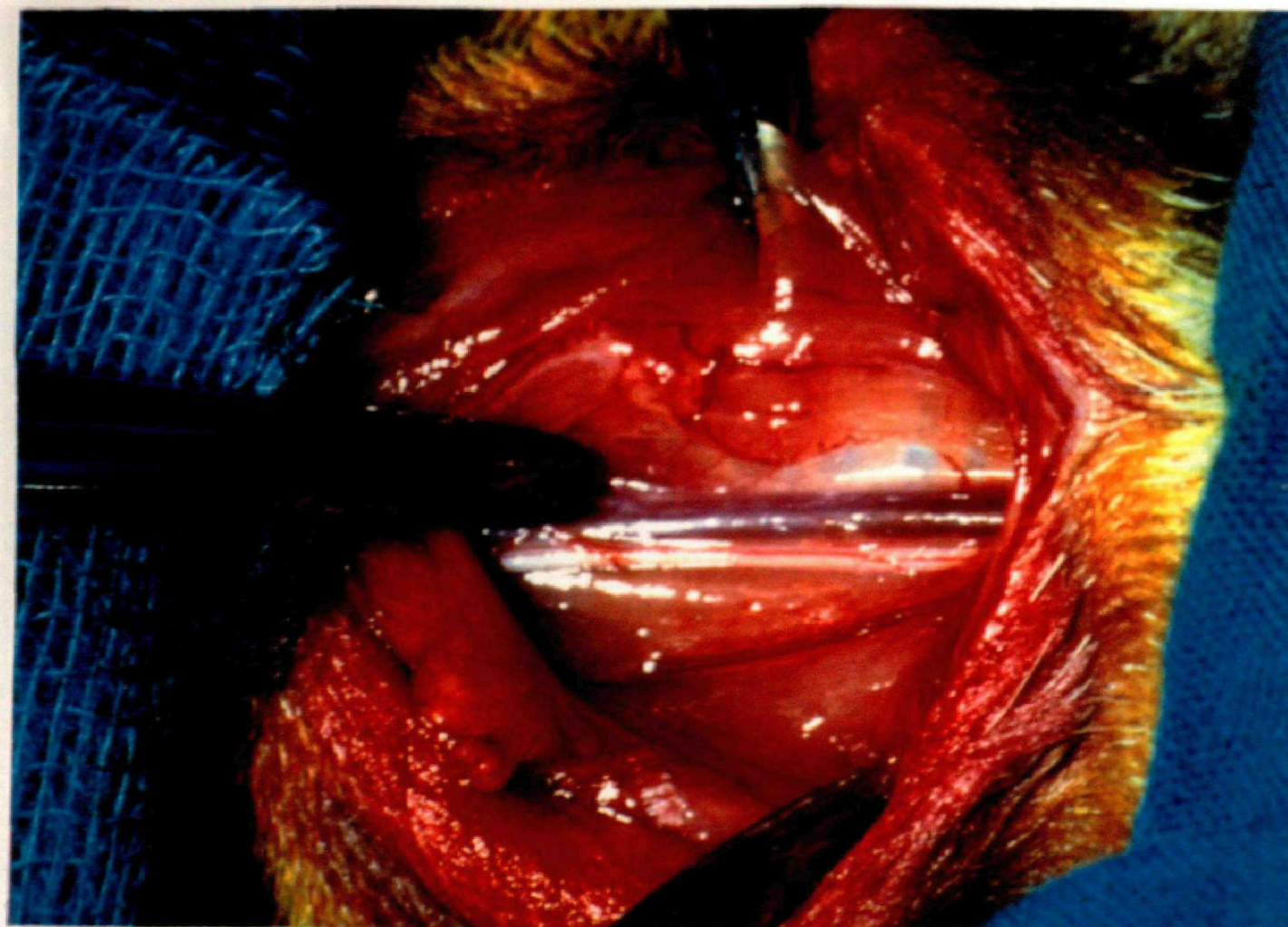


Figura M.6. Exposición del paquete vásculo-nervioso que incluye la arteria carótida derecha (encima en la fotografía) y el nervio vago derecho (abajo).

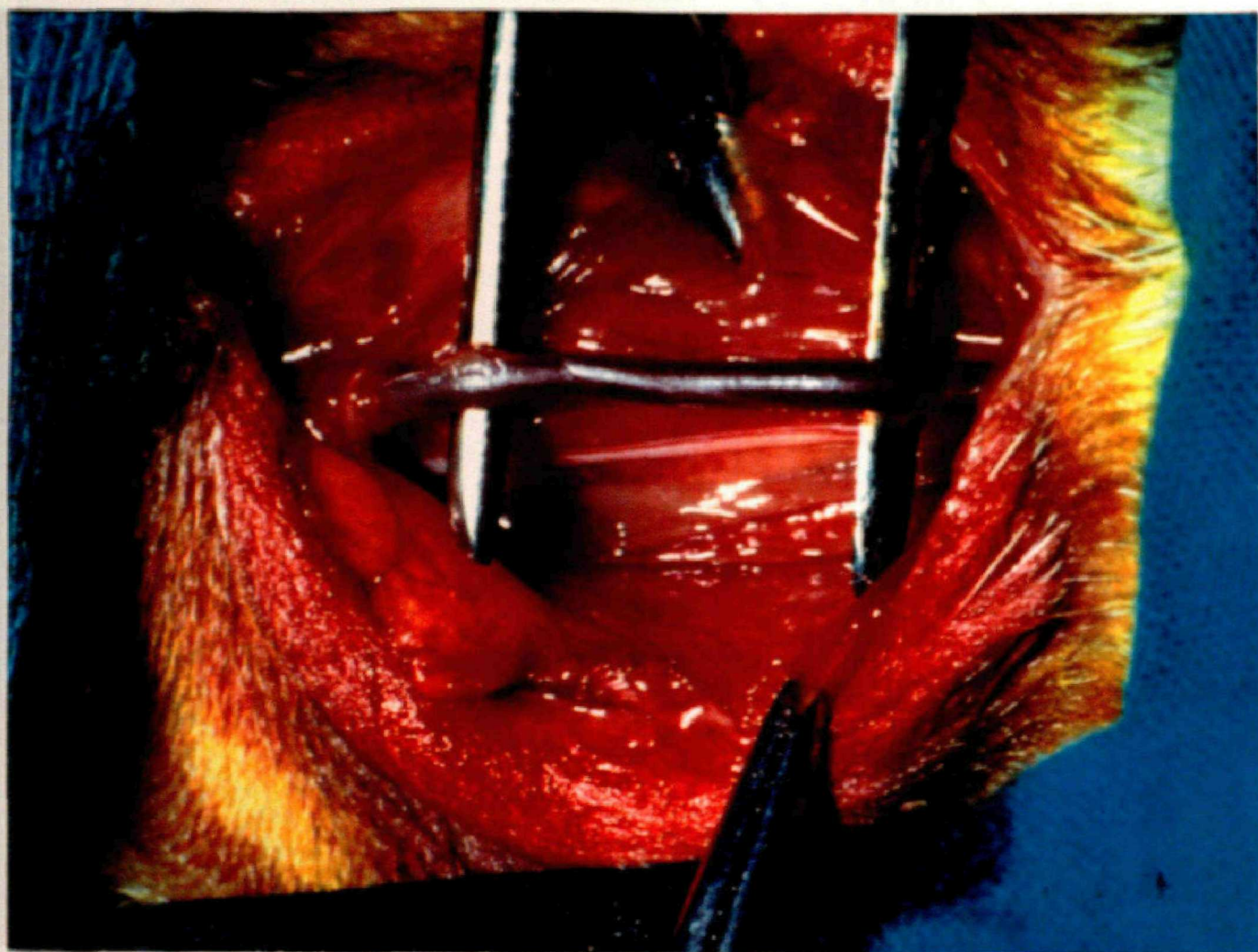


Figura M.7. Disección de la arteria carótida derecha.

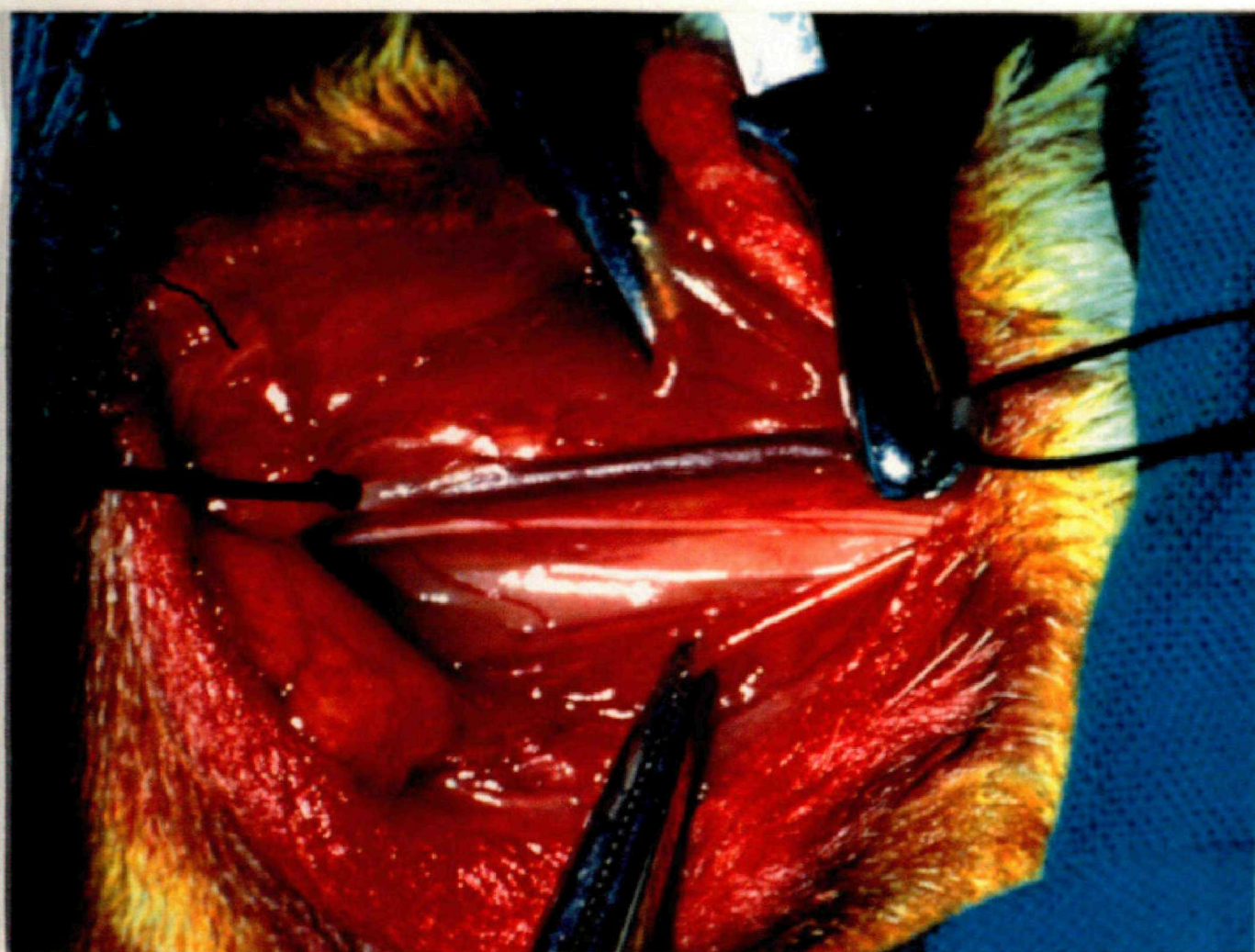


Figura M.8. La arteria carótida derecha está ligada en la porción distal y una pinza de carótida obstruye el flujo arterial.

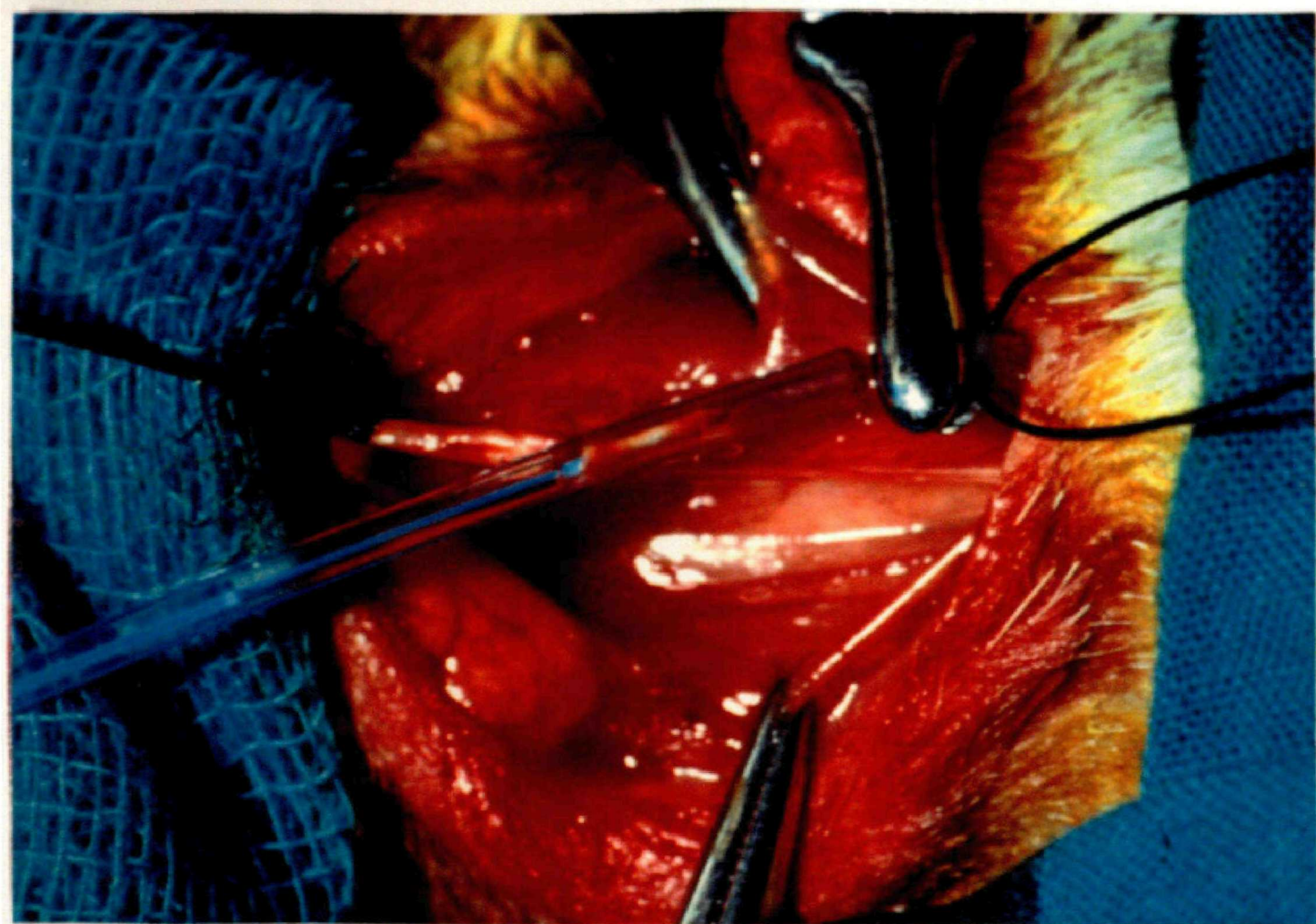


Figura M.9. Introducción del cateter en la arteria carótida derecha.

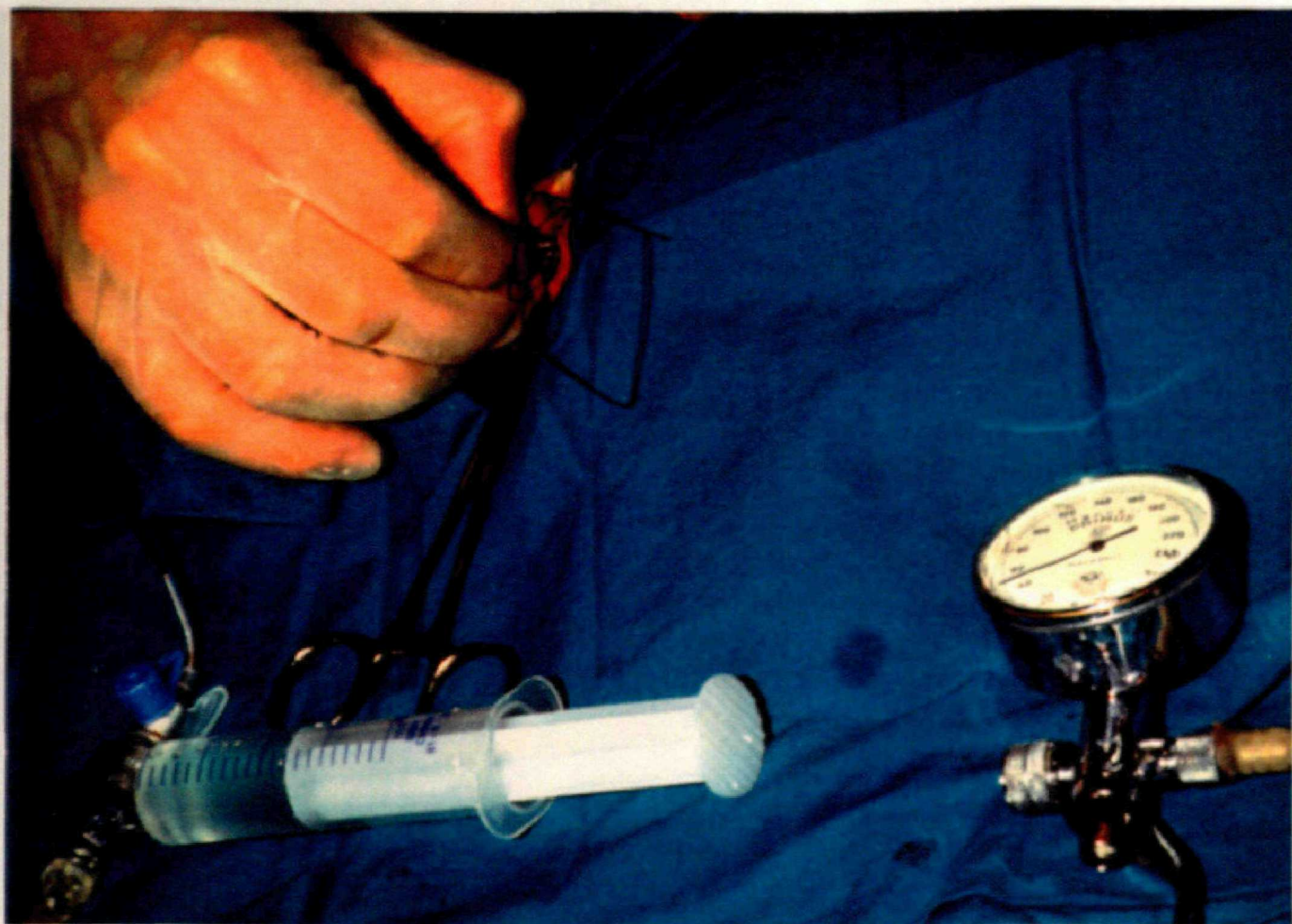


Figura M.10. Introducción del cateter hasta el ventriculo izquierdo. Mediante el dispositivo de presión se asegura su exacta colocación.

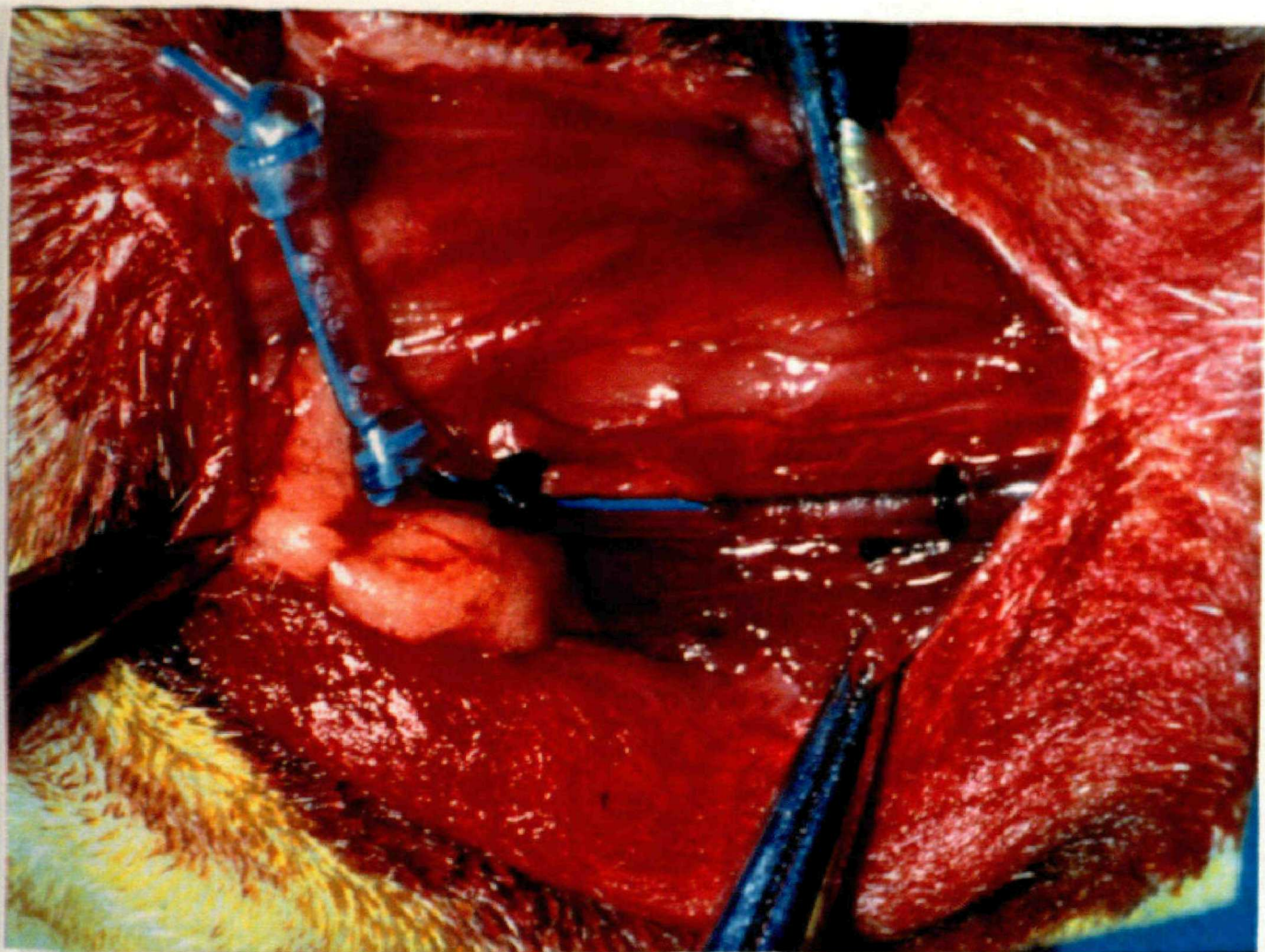


Figura M.11. Una vez que se ha colocado el cateter en el ventriculo izquierdo se corta, se liga a la arteria carótida y se anuda.



Figura M.12. El cateter permanece en el animal durante todo el experimento y se sutura la incisión quirúrgica.

3.2. Inoculación de S. aureus.

Un día después de la colocación del cateter los animales se inocularon por vía intravenosa, a través de la vena marginal de la oreja, con 1 ml de caldo triptosa soja conteniendo 10^7 - 10^8 Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de S. aureus.

3.3. Confirmación de la infección.

Para confirmar el éxito de la infección endocárdica se realizó un hemocultivo, 24 horas después de la inoculación, extrayendo 2 ml de sangre de una vena marginal de la oreja mezclándose con agar triptosa soja mediante la técnica de vertido en placa. Posteriormente se guardó en una estufa a 37°C durante 24 horas para su lectura.

3.4. Tratamiento antibiótico.

Inmediatamente después de la extracción del hemocultivo, 24 horas después de la inoculación de S. aureus, se inició el tratamiento antibiótico. Los animales se dividieron en los siguientes grupos:

Experimento I.

Se utilizaron 103 animales que fueron divididos en dos grupos como siguen:

Para el grupo de S. aureus meticilín sensible: (1) 10 animales se utilizaron como controles no recibiendo tratamiento antimicrobiano durante el experimento; (2) el grupo de cloxacilina estuvo compuesto por 10 animales que recibieron tratamiento con cloxacilina, 200 mg/kg de peso intramuscular (i.m.) tres veces al día durante 3 días; (3) el grupo de vancomicina estuvo formado por 10 animales que recibieron tratamiento con vancomicina a la dosis de 25 mg/kg de peso intravenoso (i.v.) dos veces al día durante 3 días; (4) el grupo de teicoplanina lo constituyeron 12 animales que recibieron tratamiento con teicoplanina, 30 mg/kg de peso i.m., dos veces al día durante 3 días; y (5) el grupo de cotrimoxazol estuvo formado por 10 animales que fueron tratados con trimetoprim/sulfametoxazol a la dosis de 16.6/83 mg/kg de peso i.m. tres veces al día durante 3 días.

Para el grupo de S. aureus meticilín resistente: (1) 12 animales se utilizaron como controles no recibiendo tratamiento antimicrobiano durante el experimento; (2) el grupo de vancomicina estuvo formado por 14 animales que recibieron tratamiento con vancomicina a la dosis de 25 mg/kg de peso intravenoso (i.v.) dos veces al día durante 3 días; (3) el grupo de teicoplanina lo constituyeron 15 animales que recibieron

tratamiento con teicoplanina, 30 mg/kg de peso i.m., dos veces al día durante 3 días; y (4) el grupo de cotrimoxazol estuvo formado por 10 animales que fueron tratados con trimetoprim/sulfametoxazol a la dosis de 16.6/83 mg/kg de peso i.m. tres veces al día durante 3 días

Grupo tratado durante 12 horas

formado por 4 animales que recibieron

horas después de la inyección, sin

antibiótico; (2) el grupo de

animales que recibieron

de 200 mg/kg de peso i.m., tres veces

vancomicina estuvo formado por 4 animales

con vancomicina, 25 mg/kg de peso i.m.,

Grupo tratado durante 18 horas

formado por 4 animales que recibieron

horas después de la inyección, sin

antibiótico; (2) el grupo de

animales que recibieron

de 200 mg/kg de peso i.m., tres veces

vancomicina estuvo formado por 4 animales

con vancomicina, 25 mg/kg de peso i.m.,

Grupo tratado durante 24 horas

formado por 4 animales que recibieron

después de la inyección, sin

formado por 4 animales que recibieron

Experimento II.

Se utilizaron 85 animales inoculados con S. aureus meticilin sensible para este experimento, que fueron divididos en tres grupos de tratamiento como siguen:

Grupo tratado durante 24 horas: (1) El grupo control estuvo formado por 4 animales que fallecieron entre las 24 y las 48 horas después de la inoculación, sin haber recibido tratamiento antibiótico; (2) el grupo de cloxacilina estuvo formado por 12 animales que recibieron tratamiento con cloxacilina a la dosis de 200 mg/kg de peso i.m., tres veces al día; y (3) el grupo de vancomicina estuvo formado por 14 animales que fueron tratados con vancomicina, 25 mg/kg de peso i.v., dos veces al día.

Grupo tratado durante 48 horas: (1) El grupo control estuvo formado por 6 animales que fallecieron entre las 48 y las 72 horas después de la inoculación, sin haber recibido tratamiento antibiótico; (2) el grupo de cloxacilina estuvo formado por 9 animales que recibieron tratamiento con cloxacilina a la dosis de 200 mg/kg de peso i.m., tres veces al día; y (3) el grupo de vancomicina estuvo formado por 10 animales que fueron tratados con vancomicina, 25 mg/kg de peso i.v., dos veces al día.

Grupo tratado durante 72 horas: (1) El grupo control no pudo formarse ya que ningún animal pudo sobrevivir más de 72 horas después de la inoculación; (2) el grupo de cloxacilina estuvo formado por 10 animales que recibieron tratamiento con

cloxacilina a la dosis de 200 mg/kg de peso i.m., tres veces al día; y (3) el grupo de vancomicina estuvo formado por 10 animales que fueron tratados con vancomicina, 25 mg/kg de peso i.v., dos veces al día.

3.5. Extracción de niveles séricos de antibióticos.

La extracción de los niveles séricos de antibióticos se realizó 24 horas después de haber iniciado el tratamiento antibiótico. Los niveles en el valle se obtuvieron justo antes de la dosis y los niveles en el pico se obtenían media hora después de la administración intravenosa y una hora después de la administración intramuscular de los distintos antibióticos empleados. Se extrajeron 5 ml de sangre que, una vez coagulada, se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos para obtener el suero libre de hematíes. Los sueros fueron procesados inmediatamente o bien guardados a - 20 grados durante un tiempo no superior a 20 días.

3.6. Extracción de las vegetaciones.

Doce horas después de haber finalizado el tratamiento antibiótico los animales fueron sacrificados mediante la administración intravenosa de fenobarbital sódico. A continuación se procedió a abrir el tórax mediante una incisión media extrayendo el corazón. Mediante una técnica esteril se disecó el ventrículo izquierdo y la raíz aórtica exponiendo las valvas aórticas. Las vegetaciones y las valvas aórticas se extrajeron y se pesaron (Figuras M.13 y 14.).

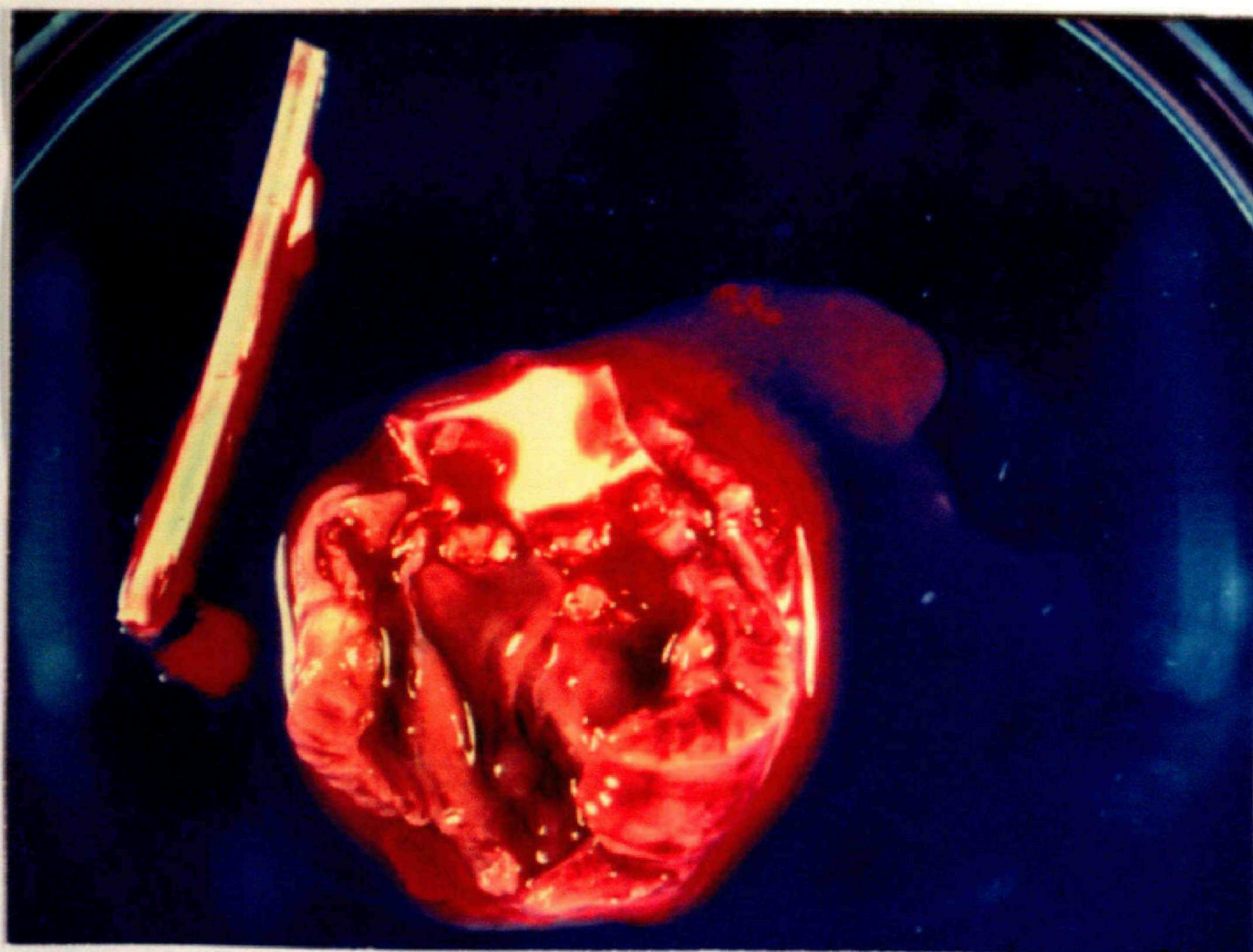


Figura M.13. Disección del ventrículo izquierdo y de la raíz aórtica. La punta del cateter se ha retirado. Se pueden observar las vegetaciones sobre las valvas aórticas y en la pared del ventrículo.

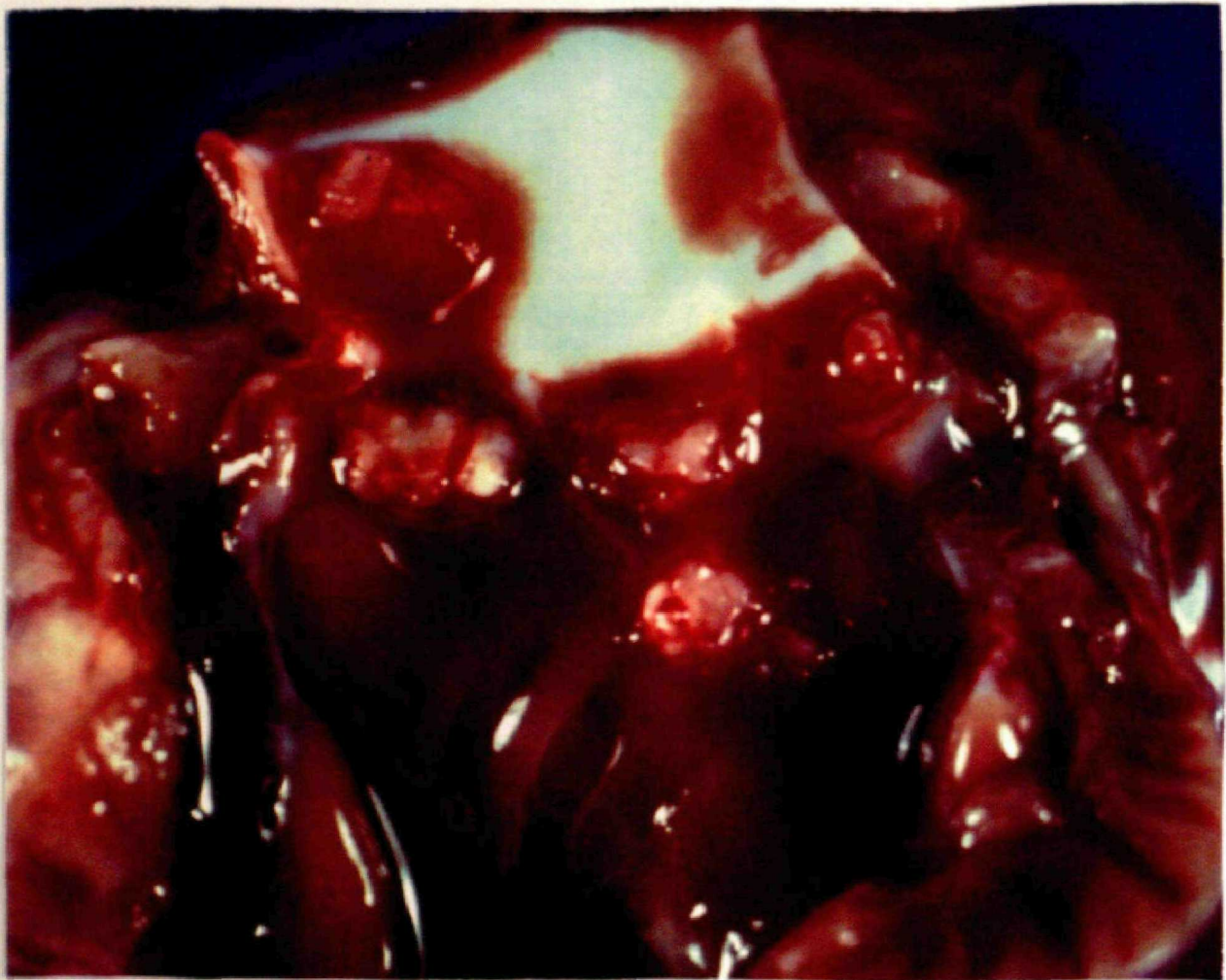


Figura M.14. Imagen similar a la anterior pero a mayor aumento de las vegetaciones en las valvas, raiz aórtica y en la pared del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

3.7. Cultivo de las vegetaciones.

Las vegetaciones se homogeneizaron durante 60 segundos mediante un machacador automático (Stomacher) añadiendo 9.9 ml de suero salino. Posteriormente se hicieron diluciones seriadas crecientes en caldo triptosa soja y, a continuación, se sembraron en placas de Petri con agar triptosa soja mediante la técnica de vertido. Se cultivaron durante 24 horas a 37°C para su posterior recuento.

4.2. Análisis estadístico del modelo experimental

Las diferencias en las medias de las variables de las vegetaciones se analizaron mediante el test de Mann-Whitney.

4. ANALISIS ESTADISTICO.

4.1. Análisis estadístico de la serie clínica.

Para la comparación de variables cualitativas se emplearon los tests de chi-cuadrado y Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas se empleó el test de la t-student. La realización del análisis multivariado y discriminante se hizo mediante el programa RSIGMA. Las variables empleadas en el análisis discriminante de la mortalidad en los pacientes con endocarditis infecciosa izquierda fueron las que mostraron significación estadística en el análisis univariado.

4.2. Análisis estadístico del modelo experimental.

Las diferencias en las medias de los \log_{10} de las UFC de S. aureus de las vegetaciones se analizaron mediante la prueba de Mann-Whitney.

1. RESULTADOS DE LA EXPERIENCIA CLÍNICA

Se han estudiado 12 episodios de epilepsia en 12 pacientes diagnosticados entre 1955 y 1961. Entre 1955 y 1961 se han estudiado 12 episodios de epilepsia en 12 pacientes diagnosticados entre 1955 y 1961.

A continuación se describen los resultados de la clínica de los 12 casos. Para facilitar la comprensión de los datos se han dividido los casos en dos grupos: los que presentan el tipo de epilepsia y los que presentan el tipo de epilepsia. En las tablas de resultados se expresan los valores de los episodios de epilepsia en la columna de resultados de los episodios de epilepsia. En la tercera columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia. En la cuarta columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia. En la quinta columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia. En la sexta columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia. En la séptima columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia. En la octava columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia. En la novena columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia. En la décima columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia. En la undécima columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia. En la duodécima columna se expresan los resultados de los episodios de epilepsia.

RESULTADOS

1. RESULTADOS DE LA EXPERIENCIA CLINICA.

Se han estudiado 88 episodios de endocarditis infecciosa diagnosticados entre 1955 y 1992. Hasta 1979 se incluyeron 12 casos y desde ese año hasta 1992 los 76 restantes. El total de pacientes estudiados es de 77, algunos de ellos tuvieron varios episodios de EI por lo que el número de casos es 88.

A continuación se describen los resultados de la experiencia clínica de los 88 casos. Para facilitar la exposición de los datos se han dividido los casos en dos grandes grupos: los que presentaron EI izquierda y los que la tuvieron derecha. En las tablas de resultados se exponen tres columnas: en la primera columna están los valores de toda la serie; en la segunda columna están los resultados de los episodios de EI izquierda; y en la tercera columna los resultados de los casos de EI derecha. Los datos se expresan en n° apariciones/n° total de casos; en paréntesis se exponen los porcentajes; y, al final de cada línea, si hay diferencia estadísticamente significativa entre las EI izquierdas y las derechas para cada una de las variables (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$; @ $p < 0.05$; la ausencia de signo indica que NO existen diferencias estadísticamente significativas).

1.1 Descripción de la población.

En la Tabla R.1. se exponen las principales características de la población de EI. De los 88 casos el 70.4 % eran varones y el 29.6 % eran mujeres. La edad media de la población fue 38.7 años siendo los límites inferior y superior de 10 y 78 años respectivamente. Tan sólo 14 (15.9 %) pacientes tenían más de 65 años. La media de edad en los casos de EI izquierda (43.75 ± 18.9) fue significativamente superior ($p < 0.01$) que la de los casos con EI derecha (32.7 ± 17.1) (Figura R.1.).

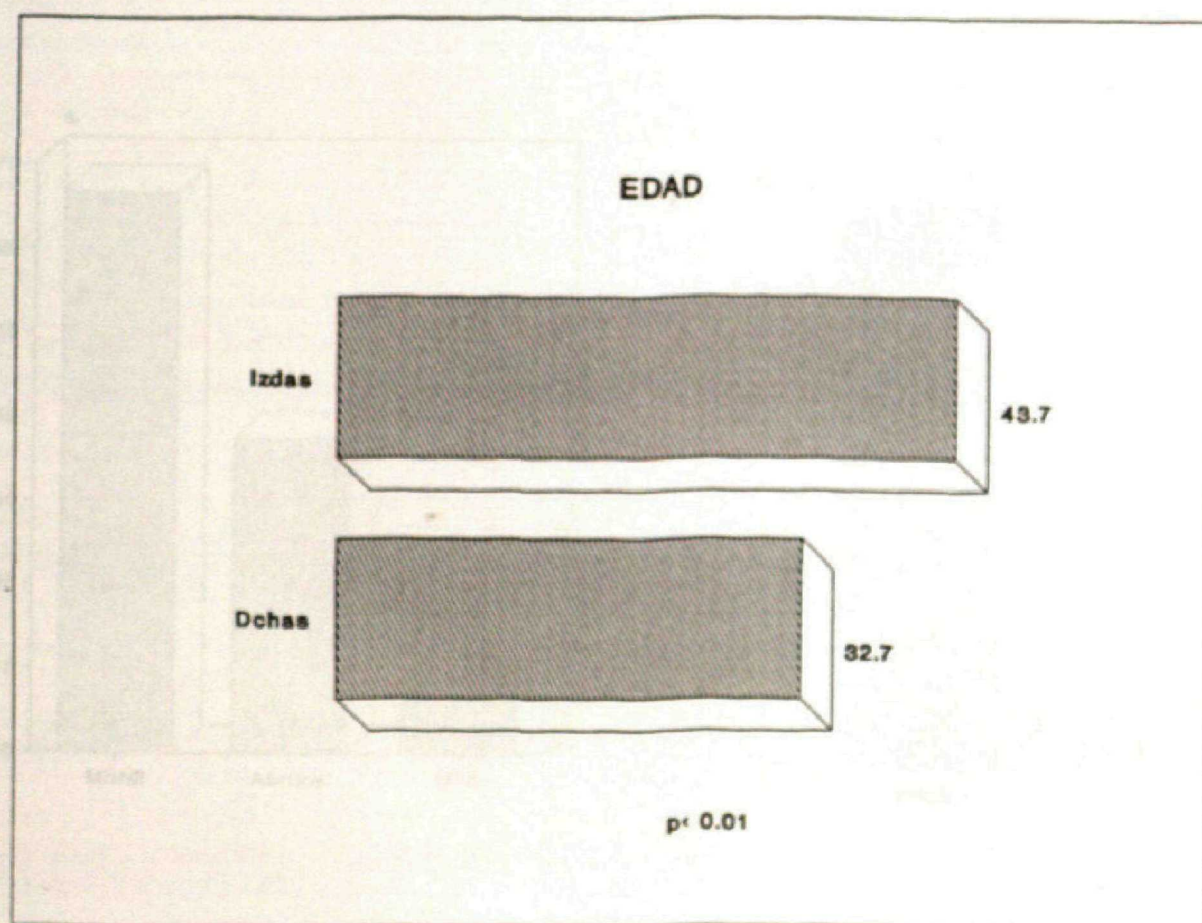


Figura R.1. Media de la edad de los pacientes con EI.

Se realizó un diagnóstico seguro en 25 casos (28.4 %), probable en 55 (62.5 %) y posible en 8 (9.09 %). Todos los casos excepto uno fueron EI producidas por S. aureus meticilín sensible. La infección se estableció sobre válvulas nativas en 78 casos (88.6 %) y sobre válvulas protésicas en 10 (11.4 %).

La infección se asentó sobre válvulas izquierdas en 48 casos (54.54 %). La válvula mitral se infectó en 32 casos (66.67 %) y la válvula aórtica en 18 (37.5 %); en tres casos hubo infección mitro-aórtica (Figura R.2.).

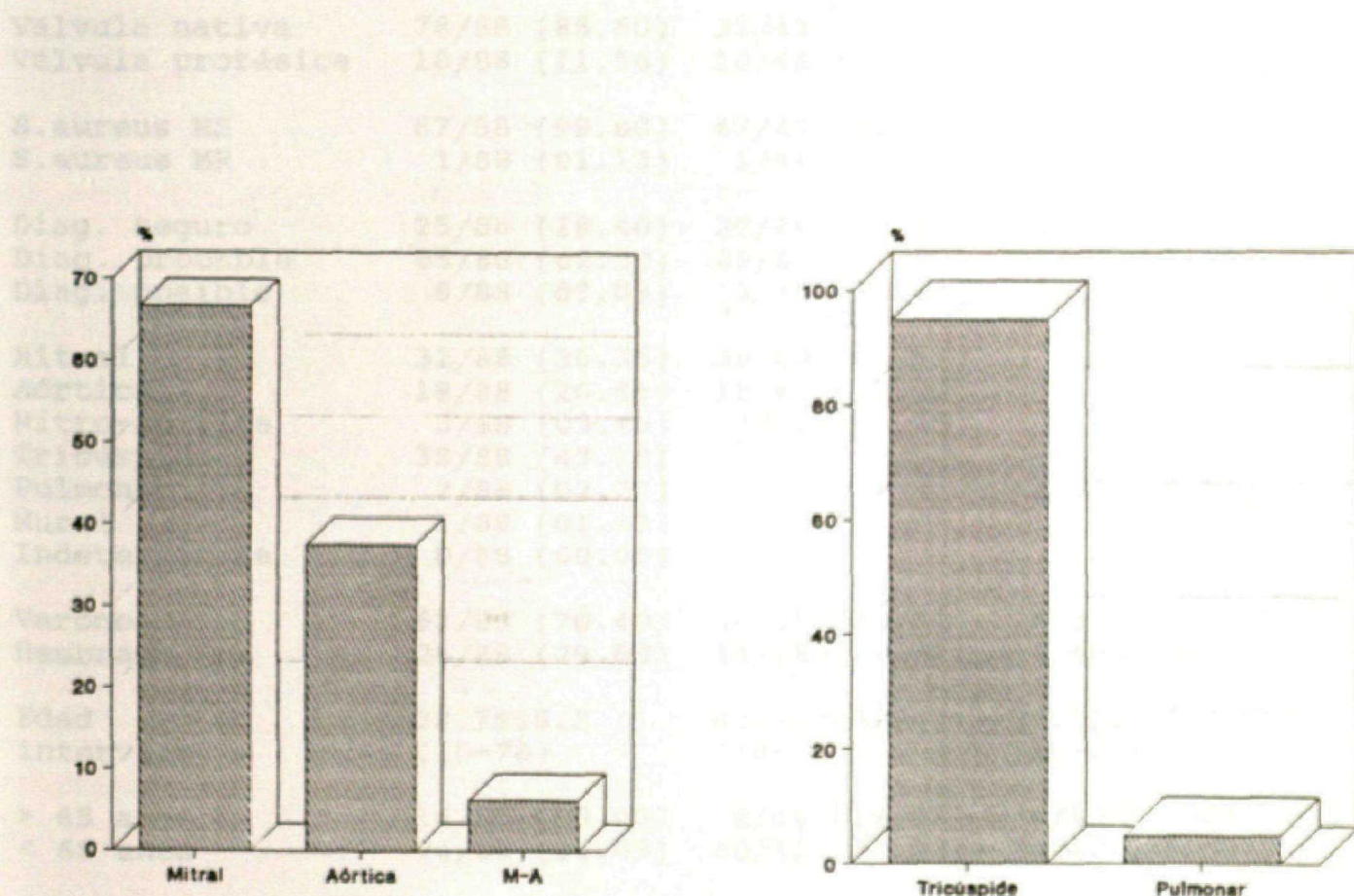


Figura R.2. Distribución de la frecuencia de la EI en las válvulas cardíacas.

La EI asentó sobre válvulas derechas en 40 ocasiones (45.45 %). El 95 % de las veces se afectó la válvula tricúspide y en sólo 2 pacientes la endocarditis fue de la válvula pulmonar (Figura R.2.).

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
	n	n/tot (%)	n/n tot (%)
N. episodios	88	48/88 (54.54)	40/88 (45.45)
N. pacientes	77	42/77 (54.54)	35/77 (45.45)
Válvula nativa	78/88 (88.60)	38/48 [79.10]	40/40 [100.0]
Válvula protésica	10/88 (11.36)	10/48 [20.83]	0/40 [00.00]
S.aureus MS	87/88 (98.80)	47/48 [97.90]	40/40 [100.0]
S.aureus MR	1/88 (01.13)	1/48 [02.08]	0/40 [00.00]
Diag. seguro	25/88 (28.40)	20/48 [41.60]	5/40 [12.50]
Diag. probable	55/88 (62.50)	23/48 [47.90]	32/40 [80.00]
Diag. posible	8/88 (09.09)	5/48 [10.41]	3/40 [07.50]
Mitral	32/88 (36.36)	32/48 [66.67]	
Aórtica	18/88 (20.45)	18/48 [37.50]	
Mitro-aórtica	3/88 (03.40)	3/48 [06.25]	
Tricúspide	38/88 (43.18)		38/40 [95.00]
Pulmonar	2/88 (02.27)		2/40 [05.00]
Mural	1/88 (01.13)		
Indeterminada	0/88 (00.00)		
Varones	62/88 (70.40)	34/48 [70.80]	28/40 [70.00]
Hembras	26/88 (29.60)	14/48 [29.20]	12/40 [30.00]
Edad intervalo	38.7±18.8 (10-78)	43.75±18.9 (10-78)	32.7±17.1# (12-75)
> 65 años	14/88 (15.90)	8/48 [16.67]	6/40 [15.00]
< 65 años	74/88 (84.09)	40/48 [83.33]	34/40 [85.00]

Tabla R.1. Resumen de las características de los pacientes con Endocarditis Infecciosa por S. aureus. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$).

1.2. Factores etiopatogénicos.

La existencia de una valvulopatía previa se detectó en 38 casos (43.18 %), siendo la mayoría de estos en el aparato valvular izquierdo (32 casos). Tan sólo 6 de los 40 pacientes (15 %) con EI derecha presentaban cardiopatía valvular previa, cinco habían padecido previamente un episodio de EI y uno tenía una valvulopatía congénita. La valvulopatía reumática fue la lesión más frecuente en los casos de EI izquierda (43.75 %). En la tabla R.2. se exponen las valvulopatías previas de todos los casos.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Cardiopatía prev.	38/88 (43.18)	32/48 (66.67)	6/40 (15.00)*
Reumática	21/88 (23.86)	21/48 (43.75)	0/40 (00.00)*
Degenerativa	2/88 (02.27)	2/48 (04.17)	0/40 (00.00)
Congénita	3/88 (03.40)	2/48 (04.17)	1/40 (02.50)
EI previa	10/88 (11.36)	5/48 (10.42)	5/40 (12.50)
Protesis	10/88 (11.36)	10/48 (20.83)	0/40 (00.00)#
Indeterminada	2/88 (02.27)	2/48 (04.17)	0/40 (00.00)
Funcional	0/88 (00.00)	0/40 (00.00)	0/40 (00.00)

Tabla R.2. Tabla resumen de las cardiopatías previas de los pacientes con EI. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$).

En la Tabla R.3. aparecen los factores predisponentes y/o asociados a los casos de EI. Por orden de frecuencia los más importantes fueron la adicción a drogas por vía parenteral (39 casos), la fiebre reumática (23 casos), la hospitalización reciente (21 casos), ser portador de un cateter venoso central o periférico (16 casos) y haber sido sometido a una cirugía en los últimos tres meses (11 casos). El porcentaje de drogadictos fue significativamente superior ($p < 0.001$) en el grupo de EI derechas que en de EI izquierdas; y de forma inversa lo fueron la fiebre reumática ($p < 0.001$) - 47.9 % en la izquierda y 0 % en la derecha - y la cirugía previa ($p < 0.01$) - 20.8 % en la EI izquierda y 2.5 % en la EI derecha (Figura R.3.).

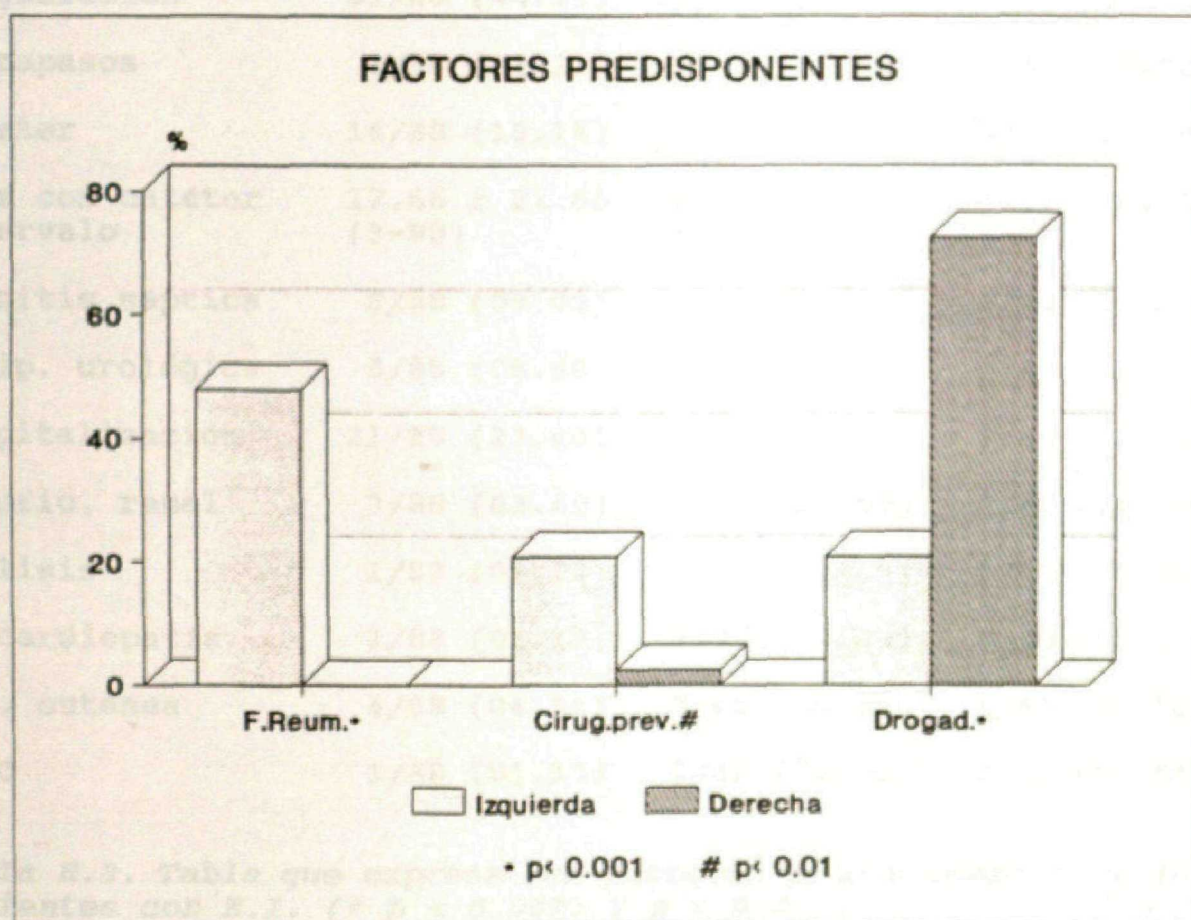


Figura R.3. Factores predisponentes más frecuentes en la EI por S. aureus.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Fiebre reumática	23/86 (26.74)	23/48 (47.92)	0/38 (00.00)*
Alcoholismo	3/88 (03.40)	3/48 (06.25)	0/40 (00.00)
Cirrosis	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)
Diabetes	3/88 (03.40)	2/48 (04.16)	1/40 (02.50)
Inmunosupresión	6/88 (06.81)	2/48 (04.16)	4/40 (10.00)
Neoplasias	4/88 (04.54)	1/48 (02.08)	3/40 (07.50)
Manip. dentarias	0/88 (00.00)	0/48 (00.00)	0/40 (00.00)
Cirugía previa	11/88 (12.50)	10/48 (20.83)	1/40 (02.50)#
Infección focal	8/88 (09.09)	6/48 (12.50)	2/40 (05.00)
Shunt A-V	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)
Drogadicción	39/88 (44.31)	10/48 (20.83)	29/40 (72.50)*
Marcapasos	1/88 (01.13)	0/48 (00.00)	1/40 (02.50)
Cateter	16/88 (18.18)	7/48 (14.58)	9/40 (22.50)
Días con catéter intervalo	17.66 ± 21.86 (3-90)	8.00 ± 4.64 (3-15)	24.11 ± 26.57 (6-90)
Flebitis séptica	8/88 (09.09)	5/48 (10.42)	3/40 (07.50)
Manip. urológica	5/88 (05.68)	3/48 (06.25)	2/40 (05.00)
Hospitalización	21/88 (23.86)	12/48 (25.00)	9/40 (22.50)
Insufic. renal	3/88 (03.40)	1/48 (02.08)	2/40 (05.00)
Diálisis	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)
Miocardopatía	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)
Enf. cutánea	4/88 (04.54)	3/48 (06.25)	1/40 (02.50)
BNCO	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)

Tabla R.3. Tabla que expresa los factores predisponentes de los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$).

1.3. Características clínicas.

1.3.1. Sintomatología.

La fiebre fue el síntoma más frecuente, encontrándose en el 93.1 % de los casos. La media de temperatura fue 39.19 ± 0.61 . La duración media de la fiebre fue de 10.76 ± 13.08 días, siendo 1 y 90 días los límites inferior y superior respectivamente. Otros síntomas muy frecuentes fueron los escalofríos, la sudoración, la astenia, la anorexia y los dolores músculo-esqueléticos.

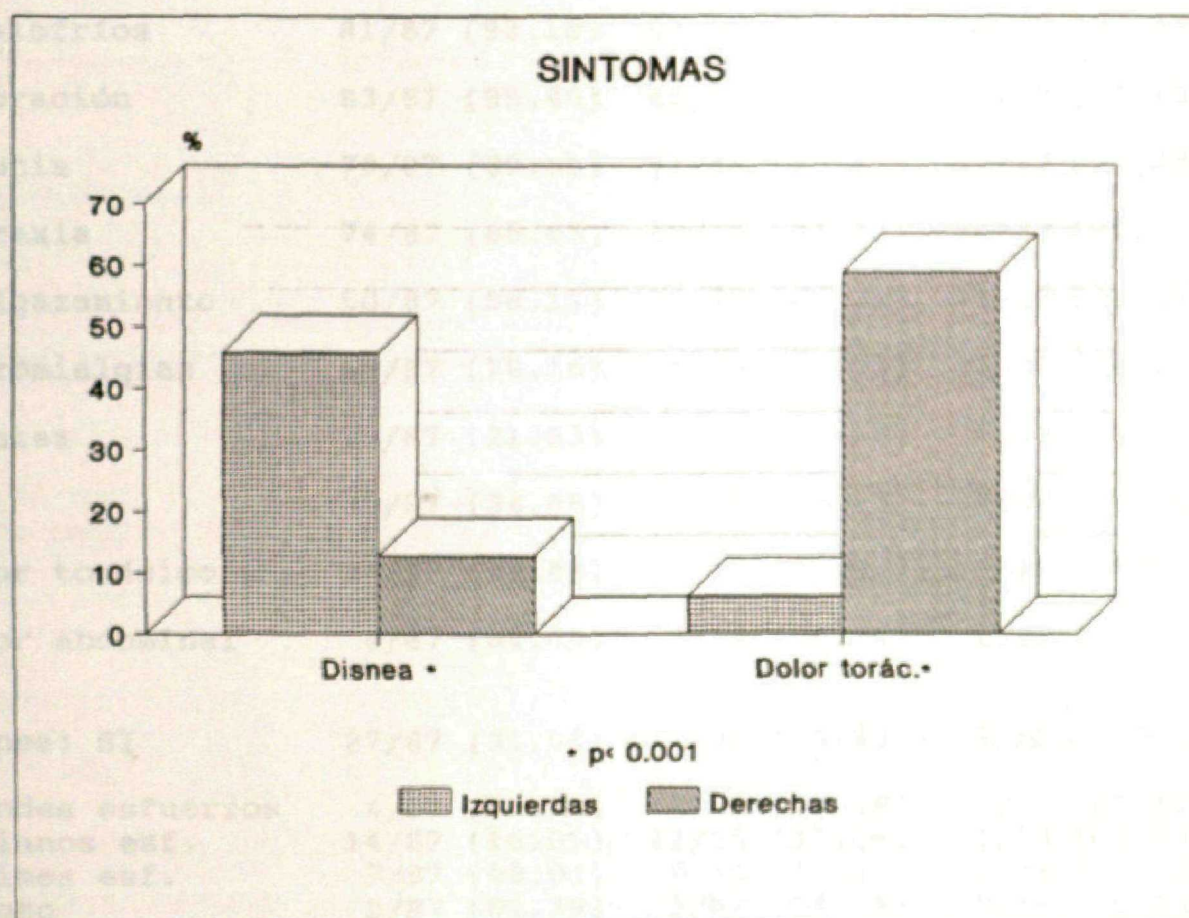


Figura R.4. Frecuencia de dolor torácico y disnea en la EI por *S. aureus*.

Más del 60 % de los pacientes con EI derecha presentaron tos y dolor torácico, a diferencia de tan sólo el 10 % de los casos de EI izquierda ($p < 0.001$). Por el contrario la disnea fue mucho más frecuente ($p < 0.001$) en las endocarditis izquierdas (45.83 %) que en las derechas (12.83 %) (Figura R.4.). En la Tabla R.4. se resumen los síntomas clínicos de los pacientes con EI.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Días con síntomas intervalo	10.76 ± 13.08 (1-90)	12.58 ± 16.55 (1-90)	8.47 ± 5.94 (2-30)
Temperatura °C intervalo	39.19 ± 0.61 (38-41)	39.21 ± 0.62 (38-40)	39.19 ± 0.61 (38-41)
Fiebre continua	81/87 (93.10)	42/48 (87.50)	39/39 (100.0)
Escalofríos	81/87 (93.10)	43/48 (89.58)	38/39 (97.43)
Sudoración	83/87 (95.40)	45/48 (93.75)	38/39 (97.43)
Astenia	78/87 (89.65)	41/48 (85.41)	37/39 (94.87)
Anorexia	74/87 (85.05)	40/48 (83.33)	34/39 (87.17)
Adelgazamiento	50/87 (58.13)	26/48 (55.31)	24/39 (61.53)
Artromialgias	68/87 (78.16)	35/48 (72.91)	33/39 (84.61)
Cefalea	19/87 (21.83)	13/48 (27.08)	6/39 (15.38)
Tos	30/87 (34.88)	5/48 (10.63)	25/39 (64.10)*
Dolor torácico	26/87 (29.88)	3/48 (06.25)	23/39 (58.97)*
Dolor abdominal	4/87 (04.65)	3/48 (06.38)	1/39 (02.56)
Disnea: SI	27/87 (31.04)	22/48 (45.83)	5/39 (12.83)*
grandes esfuerzos	4/87 (04.59)	2/48 (04.16)	2/39 (05.12)
medianos esf.	14/87 (16.09)	13/48 (27.08)	1/39 (02.56)
mínimos esf.	7/87 (08.04)	5/48 (10.41)	2/39 (05.12)
reposo	2/87 (02.29)	2/87 (04.16)	0/39 (00.00)

Tabla R.4. Tabla resumen de los síntomas clínicos de los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$).

1.3.2. Exploración física.

Mediante una clasificación puramente clínica y basada en la observación subjetiva del médico responsable del enfermo en el momento del diagnóstico se observó que 34 casos (38.6 %) tenían un buen estado general, pero la mayoría de ellos - 26 - eran pacientes con EI derecha ($p < 0.001$). Más del 80 % de los pacientes con EI izquierda estaban en los grupos considerados como aceptable o mal estado general. Tan sólo el 15 % de los casos con EI derecha tenían mal estado general en el momento del diagnóstico ($p < 0.001$). En la Tabla R.5. figuran algunos de los hallazgos de la exploración física.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Estado general			
Bueno	34/88 (38.63)	8/48 (16.66)	26/40 (65.00)*
Aceptable	28/88 (31.82)	20/48 (41.66)	8/40 (20.00)@
Mal	25/88 (28.04)	19/48 (39.58)	6/40 (15.00)*
Muy mal	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)
T.A. sistólica			
≥ 130 mmHg	12/44 (27.27)	7/18 (38.89)	5/26 (19.23)
< 100 mmHg	4/44 (09.09)	4/18 (22.22)	0/26 (00.00)@
Frec. cardiaca			
media	104.4 \pm 18.22	109.2 \pm 16.31	101.6 \pm 18.98
intervalo	(68-145)	(80-145)	(68-140)
> 100 lpm	22/41 (53.66)	9/15 (60.00)	13/26 (50.00)

Tabla R.5. Tabla resumen de los hallazgos en la exploración física de los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$; @ $p < 0.05$).

La presencia de algún signo físico de insuficiencia cardíaca apareció en más del 55 % de los pacientes con EI izquierda; en la mayoría de los casos estos signos se apreciaban desde el momento del diagnóstico (41.67 %) y en 7 casos (14.58 %) aparecieron a lo largo de la evolución de la enfermedad. Se pudieron auscultar soplos de origen valvular en 68 pacientes (77.27 %), en 56 casos (63.63 %) el soplo se auscultó en el momento del diagnóstico y 12 pacientes (13.63 %) presentaron soplos de nueva aparición en la evolución de la EI. En la Tabla R.6. se describen con más detalle estos hallazgos.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Signos de I.C.	31/88 (35.22)	27/48 (56.25)	4/40 (10.00)*
al inicio	22/88 (25.00)	20/48 (41.67)	2/40 (05.00)*
en la evolución	9/88 (10.22)	7/48 (14.58)	2/40 (05.00)
Soplos cardíacos	68/88 (77.27)	40/48 (83.33)	28/40 (70.00)
al inicio	56/88 (63.63)	34/48 (70.83)	22/40 (55.00)
en la evolución	12/88 (13.63)	6/48 (12.50)	6/40 (15.00)
Ausc. pulm. alter.	34/88 (38.63)	28/48 (58.33)	6/40 (15.00)*
al inicio	25/88 (28.40)	20/48 (41.67)	5/40 (12.50)*
en la evolución	9/88 (10.22)	8/48 (16.67)	1/40 (02.50)@
Hepatomegalia	40/88 (45.45)	22/48 (45.83)	18/40 (45.00)
Esplenomegalia	18/88 (20.45)	9/48 (18.75)	9/40 (22.50)

Tabla R.6. Tabla resumen de los hallazgos en la exploración física de los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$; @ $p < 0.05$).

Casi la mitad de los pacientes con endocarditis izquierda presentaron algún tipo de alteración neurológica 22/48 (45.83 %), a diferencia de tan sólo el 5 % de los pacientes con endocarditis derecha ($p < 0.001$). En la Tabla R.7. se expresan las manifestaciones neurológicas de estos pacientes.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Alterac. SNC	24/87 (27.58)	22/48 (45.83)	2/39 (05.13)*
Nivel conc. alt.	25/87 (28.73)	20/48 (41.67)	5/39 (12.82)#
Rigidez de nuca	10/87 (11.49)	9/48 (18.75)	1/39 (02.56)#
Déficit focal	12/87 (13.79)	11/48 (22.92)	1/39 (02.56)#
LCR patológico	8/14 (57.14)	7/11 (63.64)	1/3 (33.33)
LCR alt + rig. nuca	8/10 (80.00)		
TAC patológico	7/9 (77.77)		
Convulsiones	5/87 (05.74)	4/48 (08.33)	1/39 (02.56)
Fondo ojo alt.	2/13 (15.38)	2/11 (18.18)	0/2 (00.00)

Tabla. R.7. Tabla que expresa las manifestaciones neurológicas en el momento del diagnóstico de los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$; @ $p < 0.05$).

La presencia de estigmas cutáneos en los casos de endocarditis izquierda fue del 68.75 %. En 27 pacientes se observaron en el momento del diagnóstico y en 6 casos (12.5 %) los estigmas aparecieron en la evolución de la enfermedad. La lesiones más frecuentes fueron las petequias y las manchas de Janeway (Figuras R.5.). La Tabla R.8. recoge estos datos.

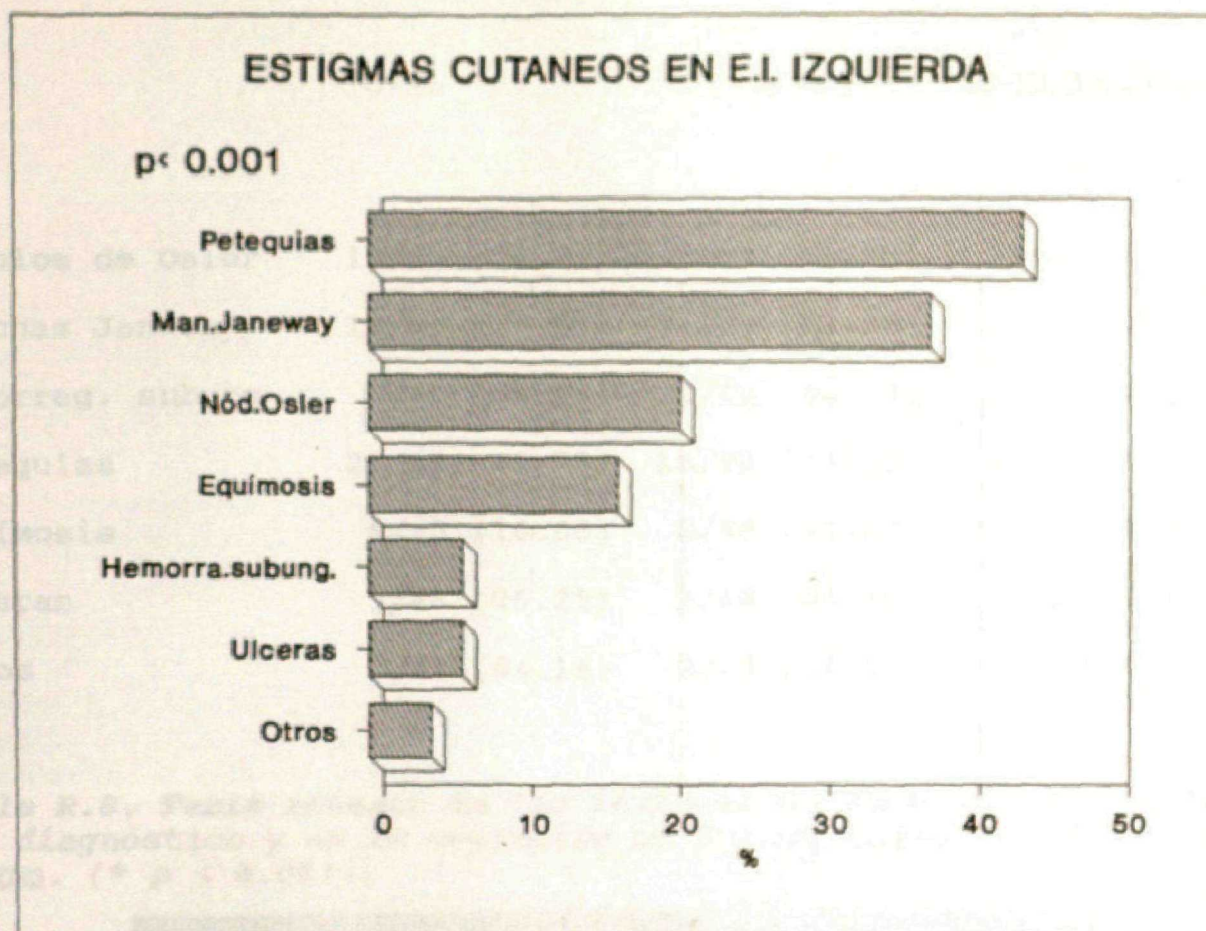


Figura R.5. Estigmas cutáneos en la EI izquierda.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Estigmas cutáneos	33/88 (37.50)	33/48 (68.75)	0/40 (00.00)*
al diagnóstico	27/88 (30.68)	27/48 (56.25)	0/40 (00.00)*
en la evolución	6/88 (06.82)	6/48 (12.50)	0/40 (00.00)*

Estigmas en las EI izquierdas:

	TOTAL	AL DIAGNOST.	EN LA EVOLUCION
Nódulos de Osler	10/48 (20.83)	9/48 (18.75)	1/48 (02.08)
Manchas Janeway	18/48 (37.50)	16/48 (33.33)	2/48 (04.16)
Hemorrag. subung	3/48 (06.25)	2/48 (04.17)	1/48 (02.08)
Petequias	21/48 (43.75)	16/48 (33.33)	5/48 (10.40)
Equimosis	8/48 (16.66)	8/48 (16.67)	0/48 (00.00)
Ulceras	3/48 (06.25)	3/48 (06.25)	0/48 (00.00)
Otros	2/48 (04.16)	2/48 (04.17)	0/40 (00.00)

Tabla R.8. Tabla resumen de las lesiones cutáneas en el momento del diagnóstico y en la evolución de los pacientes con E.I. por *S. aureus*. (* $p < 0.001$).



Figura R.5.A. Imagen que muestra la presencia de petequias subconjuntivales en un paciente con EI izquierda.



Figura R.5.B. En la fotografía se pueden apreciar las manchas de Janeway en el pulpejo de los dedos en un paciente con EI izquierda e infección por el HIV.



Figura R.5.C. En la imagen se observa la presencia de un nódulo de Osler en el primer dedo del pie.



Figura R.5.D. En la fotografía se pueden apreciar la necrosis de los dedos en un paciente con EI izquierda por S. aureus.

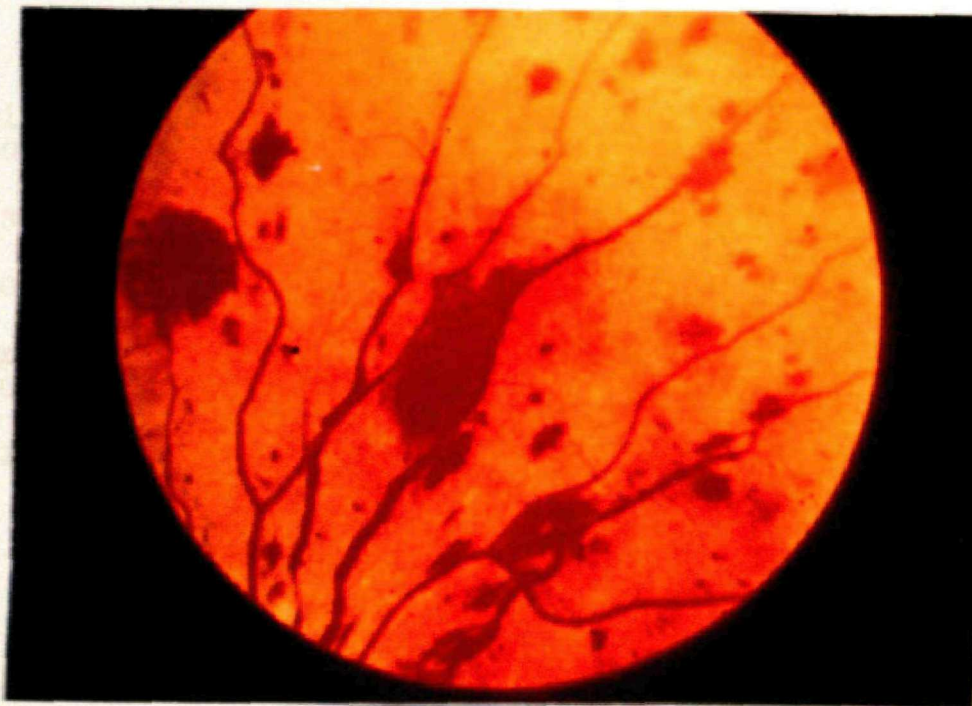


Figura R.5.E. Manchas de Roth en el fondo retiniano en un caso de EI izquierda.

1.4. Estudios analíticos.

En los estudios de sangre elemental se objetivó anemia severa ($Hb < 10 \text{ gr\%}$) en el 16.4 % de los casos, leucocitosis superior a 10.000/mm³ en el 55.7 % y trombopenia inferior a 100.000/mm³ en el 32.7 %. El 90 % de los casos tenían una VSG superior a 25 mm en la 1ª hora. La Tabla R.9. recoge estas características.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Leucocitosis > 10.000/mm ³	44/79 (55.70)	28/45 (62.22)	16/34 (47.06)
Hb < 13 g%	46/73 (63.01)	25/41 (60.98)	21/32 (65.63)
Hb < 10 g%	12/73 (16.44)	8/41 (19.51)	4/32 (12.50)
Trombopenia < 100.000/mm ³	18/55 (32.73)	9/26 (34.62)	9/29 (31.03)
VSG > 25 mm/1ªh.	27/30 (90.00)	16/19 (84.22)	11/11 (100.0)

Tabla R.9. Tabla resumen de las características analíticas de sangre elemental y VSG de los pacientes con E.I.

La presencia de piuria, hematuria, proteinuria y cilindruria fue más frecuente en las endocarditis izquierdas que en las derechas ($p < 0.05$ - $p < 0.001$). La Tabla R.10. expresa estos hallazgos.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Piuria	46/62 (74.19)	29/34 (85.29)	17/28 (60.71)@
Hematuria	44/61 (72.13)	29/33 (87.88)	15/28 (53.57)#
Proteinuria	38/60 (63.33)	24/32 (75.00)	14/28 (50.00)@
Cilindruria	30/56 (53.57)	22/30 (73.33)	8/26 (30.77)*

Tabla R.10. Tabla resumen de las alteraciones en la orina elemental de los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$; @ $p < 0.05$).

Los principales datos bioquímicos obtenidos de los pacientes con EI aparecen en las Tabla R.11., R.12. y R.13. El 64 % de los pacientes presentaron una creatinina normal. Hipocolesterolemia e hipoalbuminemia se observaron en el 75 % y 76.5 % de los casos respectivamente. La ASAT, ALAT, GGT y LDH estaba alterada en más de la mitad de los casos.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Glucemia normal	26/43 (60.47)	8/17 (47.06)	18/26 (69.33)
> 110 mg%	17/43 (39.53)	9/17 (52.94)	8/26 (30.77)
Cr. normal	41/64 (64.06)	22/37 (59.46)	19/27 (70.37)
> 1.4 mg%	23/64 (35.94)	15/37 (40.54)	8/27 (29.63)
Na normal	26/43 (60.47)	11/17 (64.71)	15/26 (57.69)
< 136 mEq/l	17/43 (39.53)	6/17 (35.29)	11/26 (42.31)
K normal	35/45 (77.78)	15/17 (88.24)	20/28 (71.43)
> 4.8 mEq/l	6/45 (13.33)	1/17 (05.88)	5/28 (17.86)
< 3.2 mEq/l	4/45 (08.89)	1/17 (05.88)	3/28 (10.71)
Ca normal	14/41 (34.15)	6/16 (37.50)	8/25 (32.00)
< 8.7 mEq/l	27/41 (65.85)	10/16 (62.50)	17/25 (68.00)
Cl normal	27/38 (71.05)	9/13 (69.23)	18/25 (72.00)
> 107 mEq/l	1/38 (02.63)	0/13 (00.00)	1/25 (04.00)
< 97 mEq/l	10/38 (26.32)	4/13 (30.77)	6/25 (24.00)
Colest. normal	14/56 (25.00)	9/29 (32.03)	5/27 (18.52)
< 140 mg %	42/56 (75.00)	20/29 (68.97)	22/27 (81.48)
Triglic normal	12/40 (30.00)	3/15 (20.00)	9/25 (36.00)
> 200 mg %	28/40 (70.00)	12/15 (80.00)	16/25 (64.00)

Tabla R.11. Características analíticas de los pacientes con E.I. por S. aureus.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Prot. tot. normal	35/62 (56.45)	16/31 (51.61)	19/31 (61.29)
> 8.3 g %	1/62 (01.61)	0/31 (00.00)	1/31 (03.23)
< 6.4 g %	26/62 (41.94)	15/31 (48.39)	11/31 (35.48)
Albúmina normal	8/34 (23.52)	4/21 (19.04)	4/13 (30.76)
< 3.5 g %	26/34 (76.47)	17/21 (80.95)	9/13 (69.23)
Bilirr tot.normal	39/59 (66.10)	19/31 (61.29)	20/28 (71.42)
> 1.3 mg %	20/59 (33.90)	12/31 (38.71)	8/28 (28.55)
GOT/ASAT normal	23/62 (37.09)	9/31 (29.03)	14/31 (45.16)
> 40 U/l	39/62 (62.90)	22/31 (70.97)	17/31 (54.84)
GPT/ALAT normal	29/60 (48.33)	13/30 (43.33)	16/30 (53.33)
> 45 U/l	31/60 (51.67)	17/30 (56.67)	14/30 (46.67)
GGT normal	18/49 (36.73)	7/23 (30.43)	9/26 (34.61)
> 45 U/l	31/49 (63.27)	16/23 (69.57)	15/26 (57.69)
Fosfat. Alc normal	42/57 (73.68)	20/29 (68.96)	22/28 (78.57)
>119 U/l	15/57 (26.32)	9/29 (31.03)	6/28 (21.43)
LDH normal	23/59 (38.98)	7/29 (24.17)	16/30 (53.33)
> 200 U/l	36/59 (61.02)	22/29 (75.83)	14/30 (46.67)
CPK normal	34/42 (80.95)	14/16 (87.50)	20/26 (76.92)
> 174 U/l	8/42 (19.05)	2/16 (12.50)	6/26 (23.08)

Tabla R.12. Características analíticas de los pacientes con E.I. por *S. aureus*. ($p < 0.05$).

Los datos inmunológicos se realizaron en un número escaso de pacientes y los resultados se expresan en la Tabla R.13. En todos los pacientes en los que se determinaron los inmunocomplejos circulantes estaban por encima de los valores normales.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Rose positivo	2/9 (22.22)	2/8 (25.00)	0/1 (00.00)
C-3 normal	6/9 (66.66)	5/8 (62.50)	1/1 (100.0)
< 100	3/9 (33.33)	3/8 (37.50)	0/1 (00.00)
C-4 normal	5/9 (56.56)	4/8 (50.00)	1/1 (100.0)
< 25	4/9 (44.44)	4/8 (50.00)	0/1 (00.00)
Ó-1 normal	10/14 (72.43)	6/9 (66.66)	4/5 (80.00)
> 0.5	4/14 (28.57)	3/9 (33.33)	1/5 (20.00)
Ó-2 normal	9/13 (69.23)	8/9 (88.89)	1/4 (25.00)
> 0.9	4/13 (30.77)	1/9 (11.11)	3/4 (75.00)
gamma normal	5/16 (31.25)	4/11 (36.36)	1/5 (20.00)
> 1.5	11/16 (68.75)	7/11 (63.64)	4/5 (80.00)
Inmunoc. circul	696.7 ± 441.7	636.3 ± 546.5	748.5 ± 366.6
intervalo	(180-1649)	(180-1649)	(225-1175)
> 100	13/13 (100.0)	6/6 (100.0)	7/7 (100.0)

HIV

Desconocido	47/88 (53.40)	36/48 (75.00)	11/40 (27.50)*
Conocido	41/88 (46.60)	12/48 (25.00)	29/40 (72.50)*
Positivo	30/41 (73.17)	5/12 (41.66)	25/29 (86.20)*
Negativo	11/41 (26.82)	7/12 (58.33)	4/29 (13.79)*

HIV en los casos diagnosticados a partir de 01-01-85.

Casos	57	24	33
Desconocido	16/57 (28.07)	12/24 (50.00)	4/33 (12.12)#
Positivo	30/41 (73.17)	5/12 (41.66)	25/29 (86.20)#
Negativo	11/41 (26.82)	7/12 (58.33)	4/29 (13.79)#

Tabla R.13. Características analíticas de los pacientes con E.I.
(* $p < 0.001$; # $p < 0.01$; @ $p < 0.05$).

La determinación de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se realizó en más del 70 % de los

pacientes diagnosticados a partir del año 1985. En este grupo el 86.2 % de los casos con endocarditis derecha fueron positivos, a diferencia del 41.6 % de las EI izquierdas ($p < 0.01$) (Figura R.6). Los datos referidos a toda la población aparecen en la Tabla R.13.

HIV (1985 - 1992)

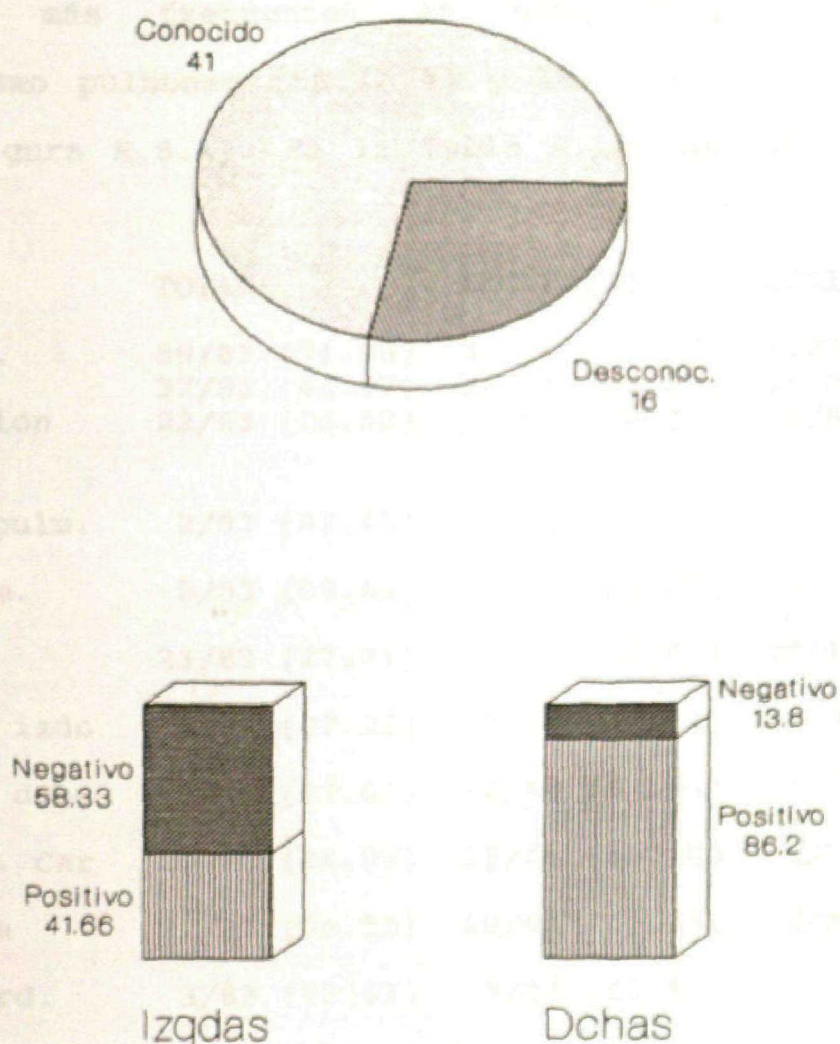


Figura R.6. Frecuencia de infección por HIV en los casos de EI por *S. aureus*.

1.5. Pruebas complementarias.

La radiografía simple de tórax estaba alterada en más del 70 % de los pacientes. En los casos de EI izquierda casi el 60 % presentaban la alteración en el momento del diagnóstico y las más frecuentes fueron la cardiomegalia (45.45 %) y los signos de insuficiencia cardíaca (40.9 %). En los pacientes con EI derecha un 66.67 % presentó alteraciones en la radiografía de tórax. Once pacientes (28.2 %) las tenían en el momento del diagnóstico y 15 (38.5 %) las desarrollaron en la evolución de la enfermedad. Las alteraciones más frecuentes en este grupo fueron el tromboembolismo pulmonar (58.97 %) y los abscesos pulmonares (20.5 %) (Figura R.8.A). En la Tabla R.14. se recogen estos hallazgos.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Rx tórax alt. al inicio	59/83 (71.08)	33/44 (75.00)	26/39 (66.67)
en la evolución	37/83 (44.57)	26/44 (59.09)	11/39 (28.20)#
	22/83 (26.50)	7/83 (08.43)	15/83 (18.07)
Infiltrados pulm.	2/83 (02.40)	1/44 (02.27)	1/39 (02.56)
Abscesos pulm.	8/83 (09.62)	0/44 (00.00)	8/39 (20.50)#
TEP	23/83 (27.71)	0/44 (00.00)	23/39 (58.97)*
Derr. pleur. izdo	6/83 (07.22)	3/44 (06.81)	3/39 (07.69)
Derr. pleur. dcho	3/83 (03.61)	2/44 (04.54)	1/39 (02.56)
Signos Insuf. Car	20/83 (24.09)	18/44 (40.90)	2/39 (05.12)*
Cardiomegalia	22/83 (26.50)	20/44 (45.45)	2/39 (05.12)*
Derr. pericárd.	3/83 (03.61)	3/44 (06.81)	0/39 (00.00)

Tabla R.14. Hallazgos en la radiografía de tórax de los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$; @ $p < 0.05$).

Las alteraciones electrocardiográficas aparecen en la Tabla R.15. Prácticamente sólo se apreciaron en los casos de endocarditis izquierda.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Alt. ECG	22/79 (27.84)	21/41 (51.21)	1/38 (02.63)
Fib. auric.		5/41 (12.19)	
BRD		1/41 (02.43)	
BRI		1/41 (02.43)	
HBA		1/41 (02.43)	
BAV		3/41 (07.29)	
CVI		12/41 (29.26)	
CAI		2/41 (04.87)	
Infarto agudo		1/41 (02.43)	
Otros		1/41 (02.43)	1/38 (02.63)

Tabla R.15. Alteraciones electrocardiográficas en los pacientes con E.I.

En la mayoría de los pacientes (72.72 %) se realizó un ecocardiograma, y los datos encontrados fueron diagnósticos en el 56.25 % de los casos. En el 26.5 % de las ocasiones el resultado del ecocardiograma resultó ser compatible con la normalidad. Los hallazgos más frecuentes fueron la insuficiencia valvular y la presencia de vegetaciones (Figuras R.7., R.8. y R.8.B.). La Tabla R.16. recoge estas características.

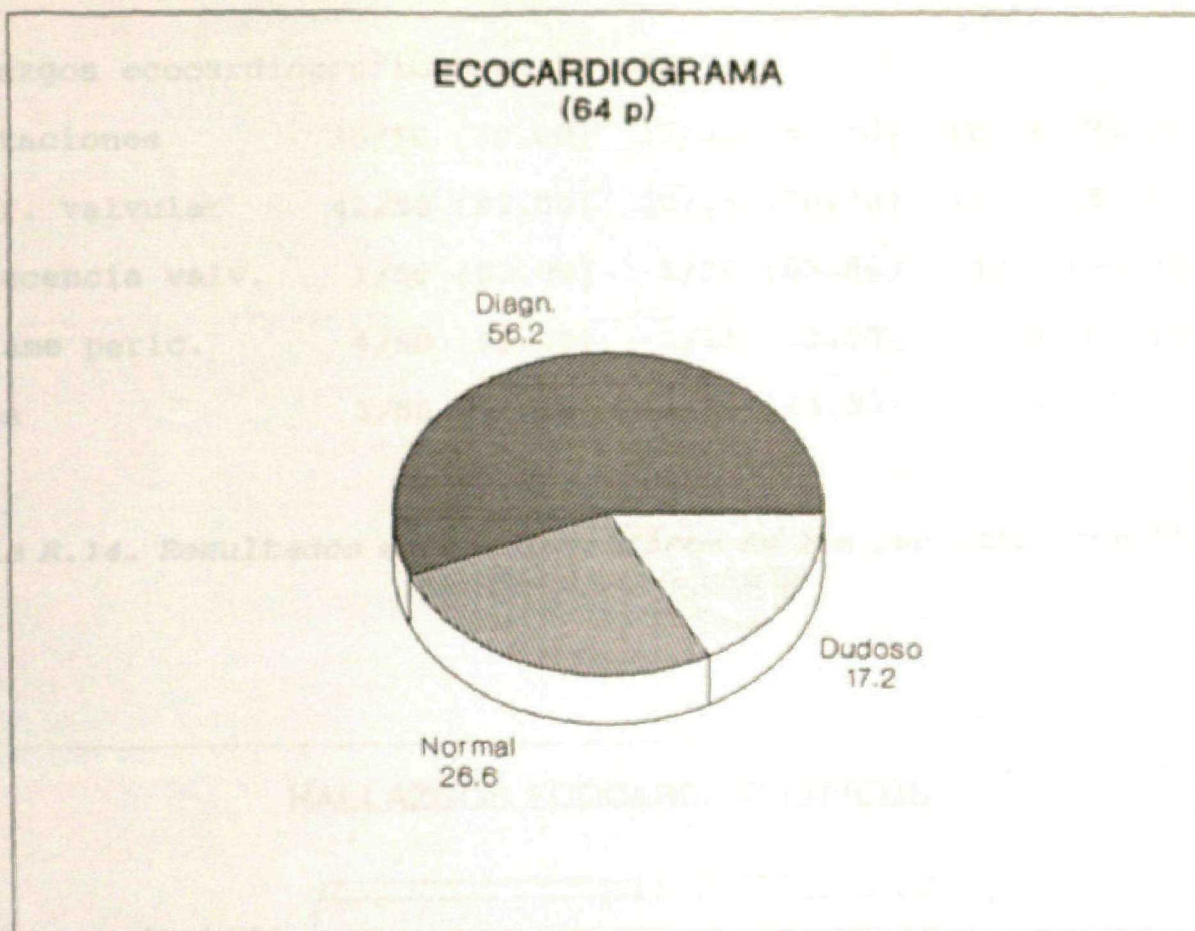


Figura R.7. Valor diagnóstico del ecocardiograma en el diagnóstico de la EI por S. aureus.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Número de Ecoc.	64/88 (72.72)	34/48 (70.83)	30/40 (75.00)
Tipo de Ecocardiograma			
Transcutáneo	63/64 (98.43)	33/34 (97.05)	30/30 (100.0)
Transesofágico	1/64 (01.56)	1/34 (02.94)	0/30 (00.00)
Resultados de Ecocardiograma			
Normal	17/64 (26.56)	10/34 (29.41)	7/30 (23.30)
Dudoso	11/64 (17.18)	6/34 (17.64)	5/30 (16.66)
Diagnóstico	36/64 (56.25)	18/34 (52.94)	18/30 (60.00)

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Hallazgos ecocardiográficos en 50 casos			
Vegetaciones	35/50 (70.00)	17/26 (65.38)	18/24 (75.00)
Insuf. valvular	41/50 (82.00)	20/26 (76.92)	21/24 (87.50)
Dehiscencia valv.	1/50 (02.00)	1/26 (03.84)	0/24 (00.00)
Derrame peric.	4/50 (08.00)	3/26 (11.53)	1/24 (04.16)
Otros	3/50 (06.00)	3/26 (11.53)	0/24 (00.00)

Tabla R.14. Resultados ecocardiográficos de los pacientes con EI.

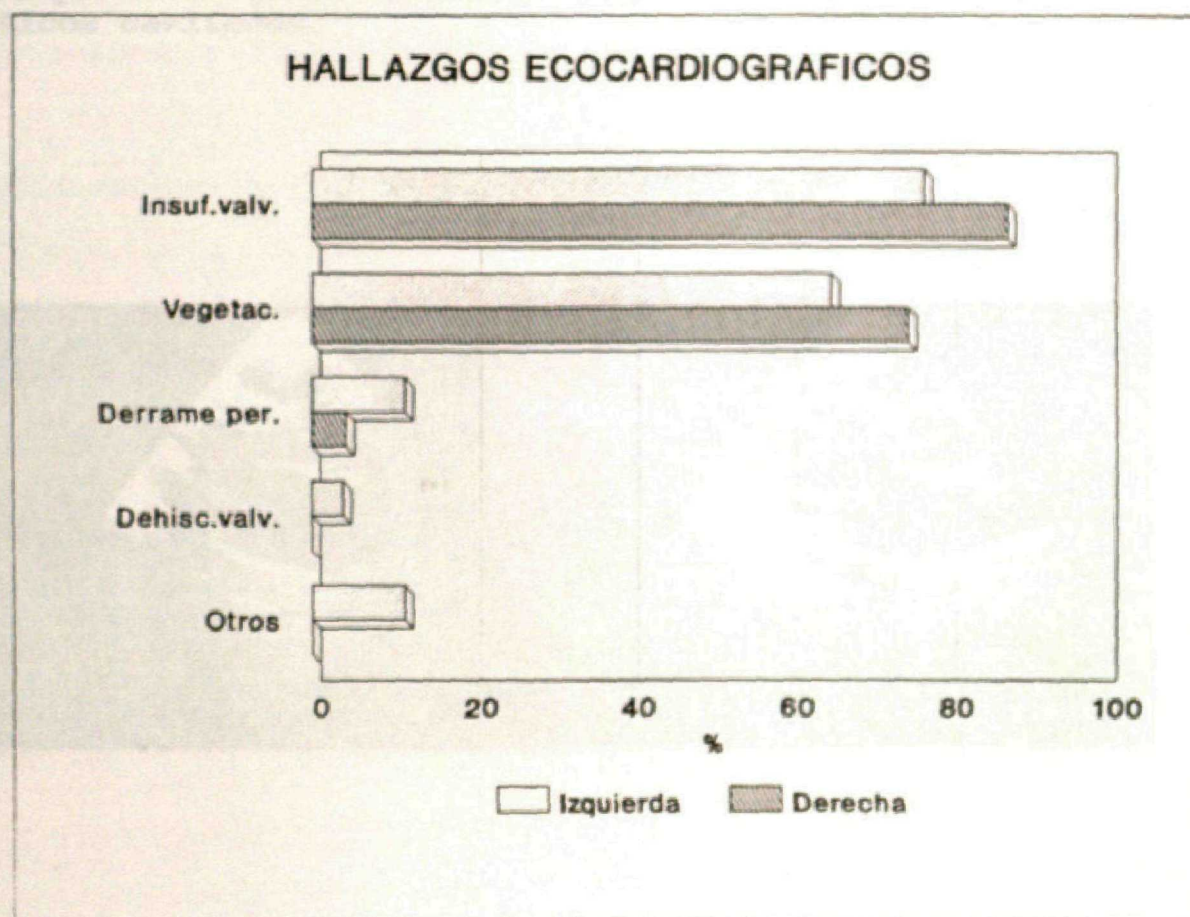


Figura R.8. Hallazgos ecocardiográficos en los casos de EI por S.aureus.

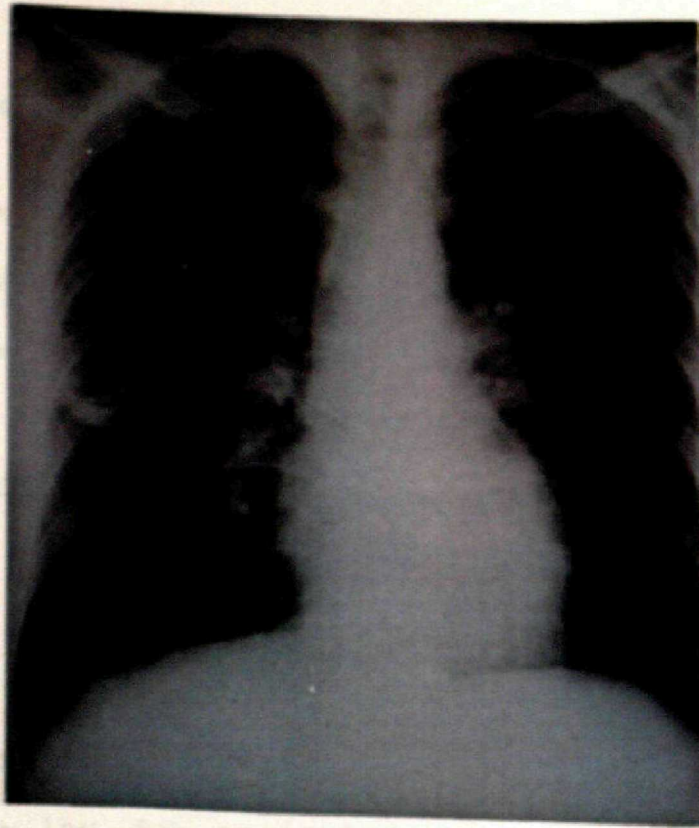


Figura R.8.A. Radiografía de tórax de un paciente con EI derecha en la que se observan múltiples imágenes de embolismos pulmonares sépticos cavitados.

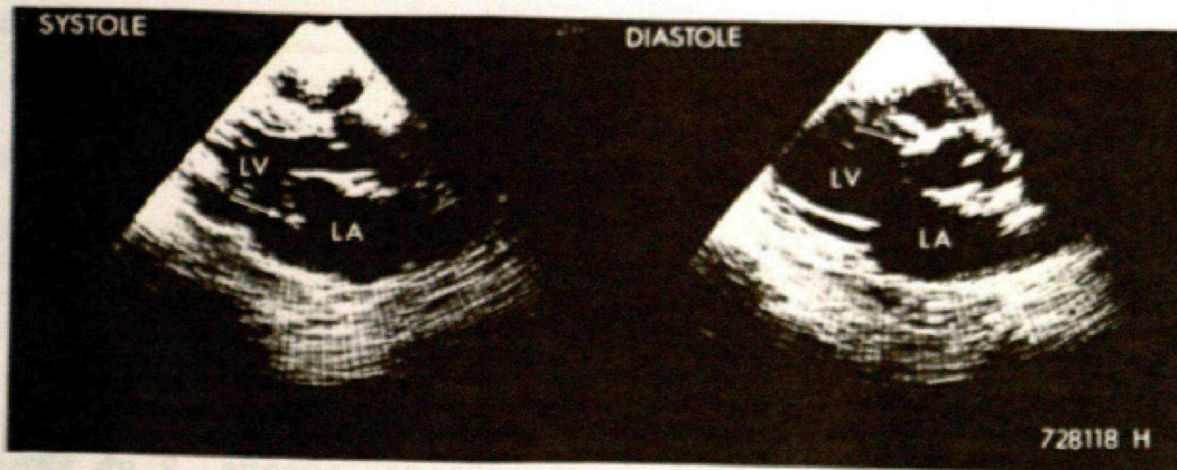


Figura R.8.B. Ecocardiograma que demuestra la presencia de vegetaciones valvulares en la válvula mitral.

1.6. Estudios microbiológicos.

Todos los pacientes excepto uno padecieron infección por S. aureus sensible a la meticilina (Tabla R.17.A.). El paciente con infección por S. aureus meticilin resistente adquirió la infección en la unidad de cuidados intensivos tras una estancia muy prolongada debido a un recambio valvular. Este caso de endocarditis protésica precoz falleció a los pocos días de adquirir la infección valvular.

Todos los pacientes excepto dos casos tuvieron hemocultivos positivos. En los dos pacientes en quienes no se obtuvieron hemocultivos, se pudieron aislar colonias de S. aureus de las vegetaciones valvulares postmortem. En el 15.7 % de los pacientes se objetivó bacteriemia de brecha o irruptiva (hemocultivos persistentemente positivos - más de 7 días - a pesar de estar con un tratamiento antibiótico adecuado). La Tabla R.17.B. recoge las características microbiológicas.

ANTIMICROBIANO	CMI (mg/l)
Cloxacilina	0.5
Vancomicina	1
Cefazolina	0.5
Gentamicina	1

Tabla R.17.A. Concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) de 16 razas de S. aureus aisladas en pacientes con EI.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
S. aureus MS	87/88 (98.80)	47/48 (97.90)	40/40 (100.0)
S. aureus MR	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)

Localización de los aislamientos

Sangre	86/88 (97.70)	46/48 (95.83)	40/40 (100.0)
Válvula	20/88 (22.72)	14/48 (29.16)	6/40 (15.00)
Embolo	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)
Lesión cutánea	8/88 (09.09)	8/48 (16.66)	0/40 (00.00)
Absceso	2/88 (02.27)	2/48 (04.16)	0/40 (00.00)
Otros	8/88 (09.09)	6/48 (12.50)	2/40 (05.00)

Nº de hemocultivos positivos

0	2/88 (02.27)
> 2	86/88 (97.72)
> 3	68/88 (77.27)
> 4	30/88 (34.09)
> 5	10/88 (11.36)

Días que tarda en negativizarse el HC post tratamiento

casos	50/88 (56.81)	22/48	28/40
días intervalo	3.02 ± 5.83 (1-34)	2.86 ± 4.76 (1-20)	3.14 ± 6.63 (1-34)
Bacter. brecha	12/76 (15.78)	8/39 (20.51)	4/37 (10.81)

Tabla R.17.B. Datos microbiológicos de los pacientes con E.I.

1.7. Complicaciones.

En la Figura R.9. aparece la frecuencia de las complicaciones en los pacientes con EI por S. aureus.

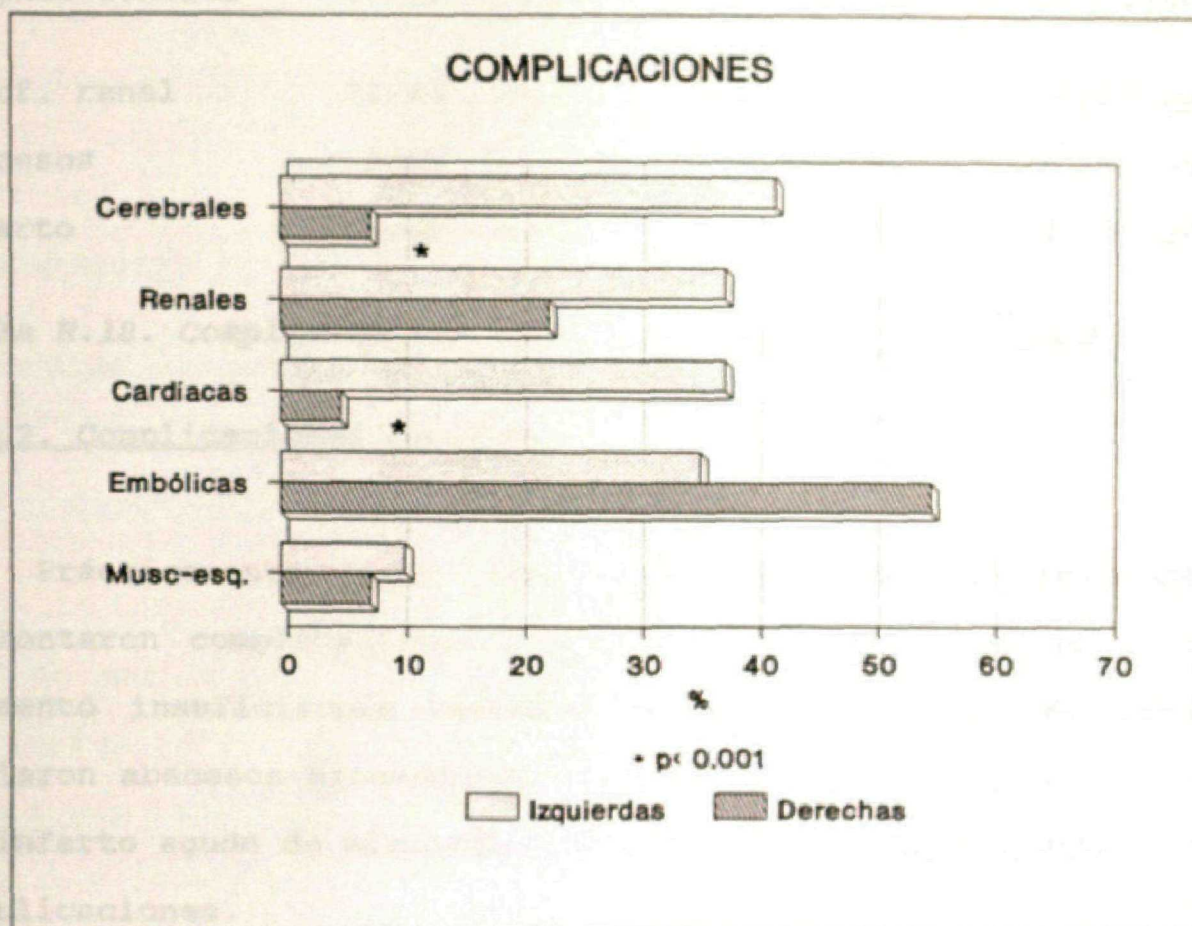


Figura R.9. Complicaciones de la E.I por S. aureus.

1.7.1. Complicaciones renales.

El 30.6 % de los casos presentaron complicaciones renales. La más frecuente fue la insuficiencia renal (26.13 %), que aún siendo más frecuente en los pacientes con endocarditis izquierda (33.3 %) que en las derechas (17.5 %), estas diferencias no

mostraron significación estadística. La Tabla R.18. recoge estas complicaciones.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Complic renales	27/88 (30.68)	18/48 (37.50)	9/40 (22.50)
Insuf. renal	23/88 (26.13)	16/48 (33.33)	7/40 (17.50)
Abscesos	3/88 (03.40)	2/48 (04.17)	1/40 (02.50)
Infarto	4/88 (04.54)	2/48 (04.17)	2/40 (05.00)

Tabla R.18. Complicaciones renales de los pacientes con E.I.

1.7.2. Complicaciones cardíacas.

Prácticamente sólo los pacientes con EI izquierda presentaron complicaciones cardíacas. Casi el 30 % de ellos presentó insuficiencia cardíaca congestiva, cuatro pacientes tuvieron abscesos miocárdicos, tres pericarditis y uno padeció un infarto agudo de miocardio. La Tabla R.19. expresa estas complicaciones.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Complic cardíacas	20/88 (22.72)	18/48 (37.50)	2/40 (05.00)*
Insuf. cardíaca	15/88 (17.04)	14/48 (29.17)	1/40 (02.50)*
Infarto agudo	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)
Absceso	4/88 (04.54)	4/48 (08.33)	0/40 (00.00)
Pericarditis	3/88 (03.40)	3/48 (06.25)	0/40 (00.00)
Otras	5/88 (05.68)	4/48 (08.33)	1/40 (02.50)

Tabla R.19. Complicaciones cardíacas de los pacientes con E.I.

1.7.3. Complicaciones músculo-esqueléticas.

La Tabla R.20. recoge estas complicaciones, cuya incidencia fue del 9.09 % en forma de artritis.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Complic musc-esq	8/88 (09.09)	5/48 (10.42)	3/40 (07.50)
Artritis	8/88 (09.09)	5/48 (10.42)	3/40 (07.50)
Osteomielitis	0/88 (00.00)		

Tabla R.20. Complicaciones músculo-esqueléticas de los pacientes con E.I.

1.7.4. Complicaciones cerebrales.

Las complicaciones cerebrales aparecieron en el 26.13 % de los episodios de EI, pero fueron significativamente más frecuentes ($p < 0.001$) en las endocarditis izquierdas (41.67 %) que en las derechas (7.5 %). La complicación más habitual fue la embolia e infarto cerebral. La Tabla R.21. resumen estos datos.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Complic cerebrales	23/88 (26.13)	20/48 (41.67)	3/40 (07.50)*
Embolia-infarto	17/88 (19.31)	16/48 (33.33)	1/40 (02.50)*
Hemorr. subarac	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)
Abscesos cerebr.	6/88 (06.78)	4/48 (08.33)	2/40 (05.00)
Otras	4/88 (04.54)	4/48 (08.33)	0/40 (00.00)

Tabla R.21. Complicaciones cerebrales de los pacientes con EI.
(* $p < 0.001$).

1.7.5. Fenómenos embólicos.

La presencia de embolismos sistémicos y pulmonares se apreció en el 44.31 % de los casos. En los casos de EI izquierda los más frecuentes fueron en cerebro, bazo, extremidades y riñón. En los pacientes con EI derecha los más habituales fueron al pulmón (55 %). La Tabla R.22. expresa estos hallazgos.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Embolismos	39/88 (44.31)	17/48 (35.42)	22/40 (55.00)
Extremidades	4/88 (04.54)	4/48 (08.33)	0/40 (00.00)
Cerebro	17/88 (19.31)	16/48 (33.33)	1/40 (02.50)*
Bazo	6/88 (06.81)	6/48 (12.50)	0/40 (00.00)@
Riñón	4/88 (04.54)	4/48 (08.33)	0/40 (00.00)
Mesenterio	1/88 (01.13)	1/48 (02.08)	0/40 (00.00)
TEP	22/88 (25.00)	0/48 (00.00)	22/40 (55.00)*

Tabla R.22. Embolismos observados en pacientes con EI. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$; @ $p < 0.05$).

1.7.6. Presencia de abscesos.

La Tabla R.23. recoge la localización de los abscesos encontrados en los pacientes con endocarditis infecciosa.

1.3. Tratamiento y evolución

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Hígado	4/88 (04.54)	2/48 (04.17)	2/40 (05.00)
Bazo	6/88 (06.81)	6/48 (12.50)	0/40 (00.00)@
Riñón	6/88 (06.81)	5/48 (10.42)	1/40 (02.50)
Corazón	4/88 (04.54)	4/48 (08.33)	0/40 (00.00)
Cerebro	6/88 (06.81)	4/48 (08.33)	0/40 (00.00)
Pulmón	8/88 (09.08)	0/48 (00.00)	8/40 (20.00)#

Tabla R.23. Abscesos sistémicos observados en los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$; # $p < 0.01$; @ $p < 0.05$).

1.8. Tratamiento y evolución.

Todos los pacientes excepto 3 que fueron diagnosticados en la necropsia recibieron tratamiento antibiótico. Los antibióticos empleados fueron los antiestafilocócicos convencionales (cloxacilina, cefazolina, vancomicina, ciprofloxacina y teicoplanina) generalmente asociados a otro antibiótico (aminoglucósido o rifampicina). Los pacientes tratados con un único antibiótico se agrupan como tratamiento "simple" (15.3 %); aquellos que recibieron una combinación de dos o más antibióticos se agrupan como tratamiento "combinado" (84.7 %). Diecisiete pacientes (19.31 %), todos con endocarditis izquierda fueron sometidos a una intervención quirúrgica de recambio valvular.

La duración media del tratamiento antibiótico fue de 3.54 semanas. En ningún caso se administró tratamiento durante menos de dos semanas, salvo en los casos que fallecieron antes de dicho intervalo de tiempo.

La eficacia del tratamiento en toda la serie fue del 64.77%. La curación fue muy superior ($p < 0.001$) en los casos con endocarditis derecha (82.5 %) que en los pacientes con EI izquierda (50 %) (Figura R.10). En ambos tipos de endocarditis la curación obtenida con tratamiento antibiótico simple o combinado fue similar (Figura R.11). La Tabla R.24. resume estos datos.

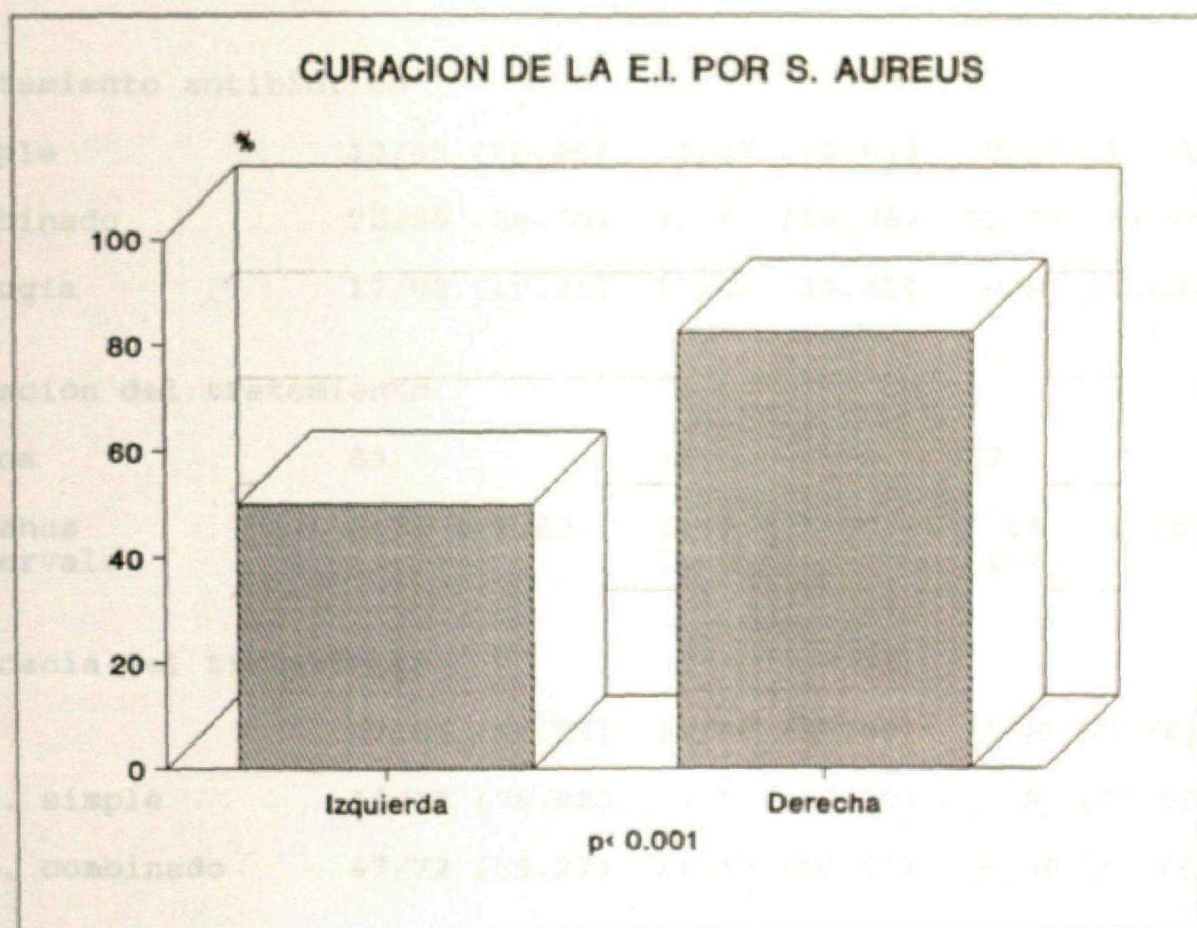
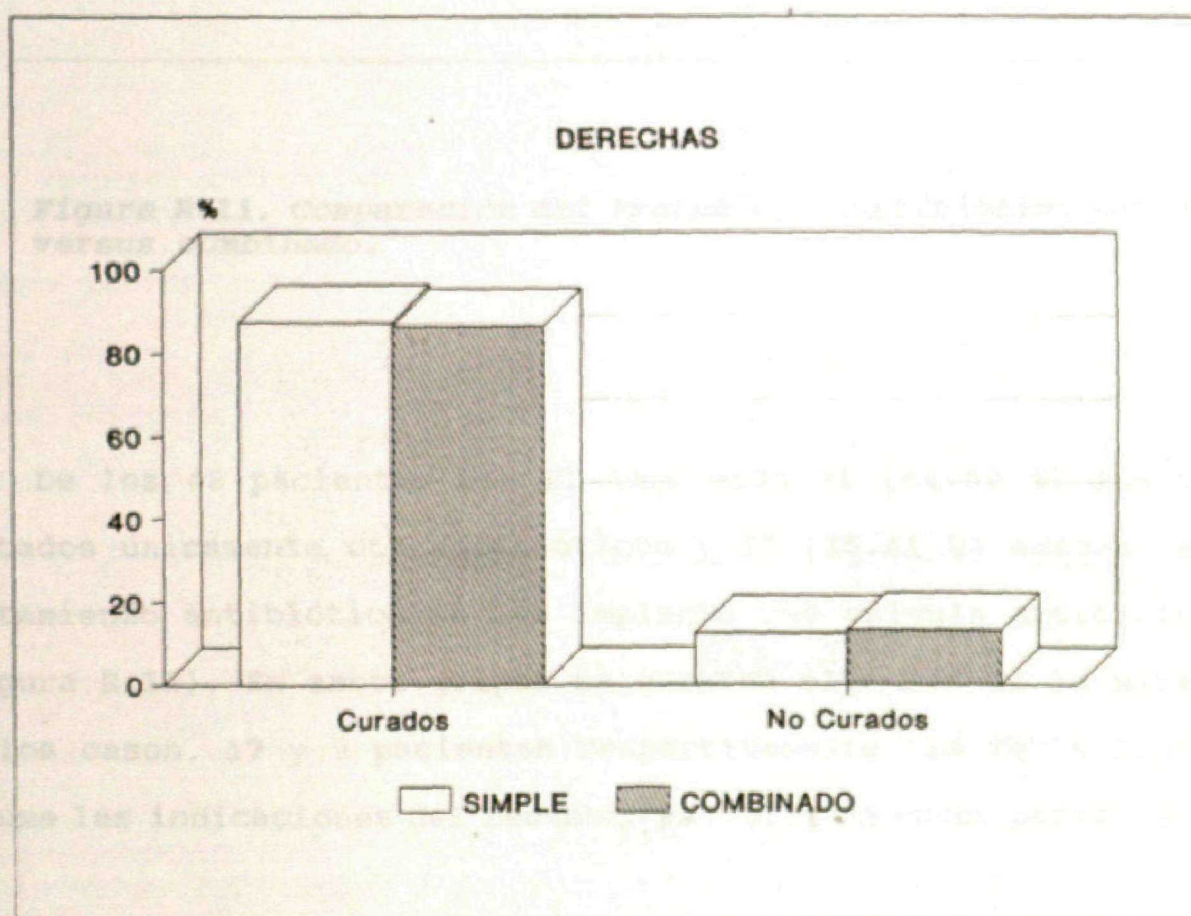
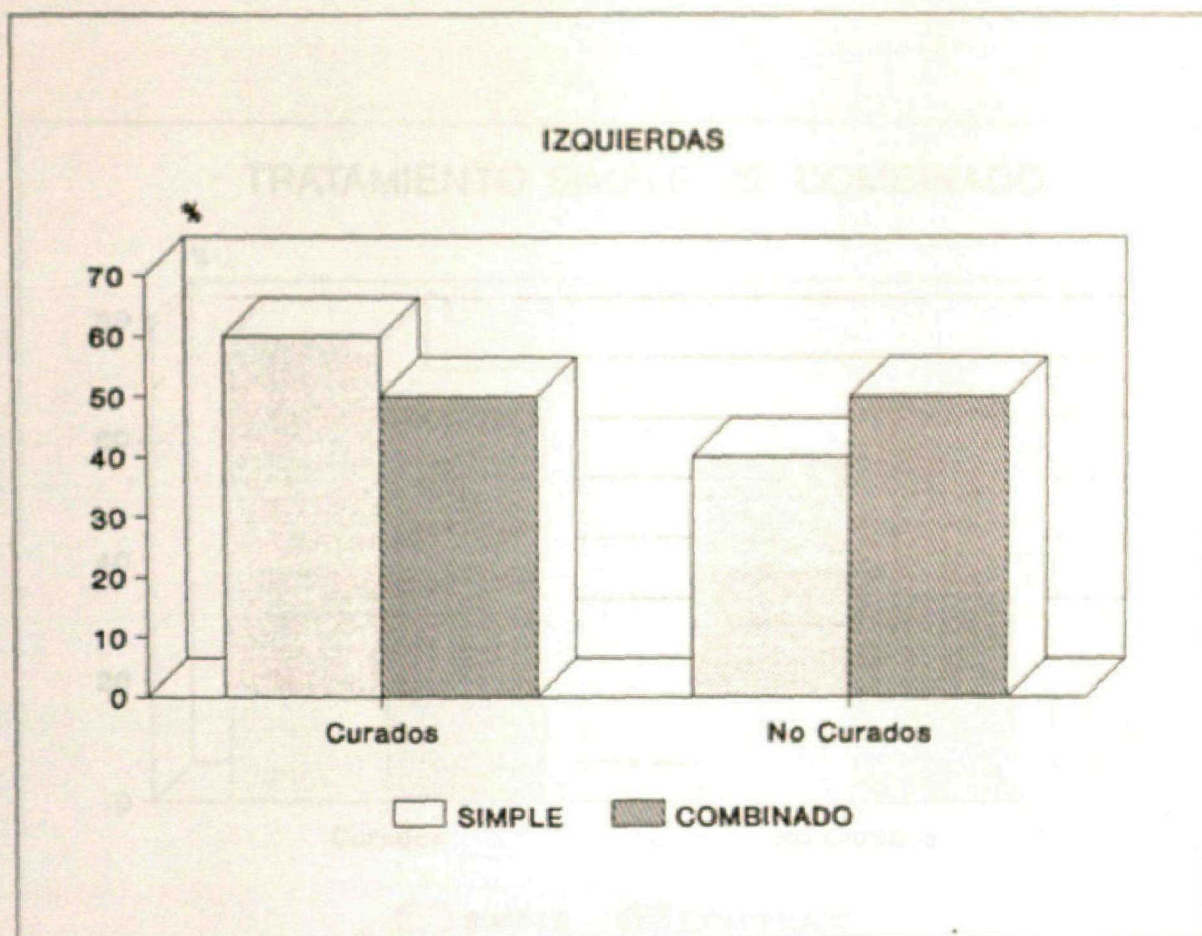


Figura R.10. Comparación de la eficacia terapéutica en la EI por S. aureus izquierda y derecha.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Tratamiento antibiótico			
Simple	13/85 (15.29)	5/47 (10.63)	8/38 (21.05)
Combinado	72/85 (84.70)	42/47 (89.36)	30/38 (78.94)
Cirugía	17/88 (19.31)	17/48 (35.41)	0/40 (00.00)*
Duración del tratamiento			
Casos	83	46	37
Semanas intervalo	3.54 ± 1.65 (1-7)	3.45 ± 1.80 (1-6)	3.64 ± 1.45 (1-7)
Eficacia del tratamiento			
Si	57/88 (64.77)	24/48 (50.00)	33/40 (82.50)*
Tto. simple	10/13 (76.92)	3/5 (60.00)	7/8 (87.50)
Tto. combinado	47/72 (65.27)	21/42 (50.00)	26/30 (86.66)
No	31/88 (35.22)	24/48 (50.00)	7/40 (17.50)*
Tto. simple	3/13 (23.07)	2/5 (40.00)	1/8 (12.50)
Tto. combinado	25/72 (34.72)	21/42 (50.00)	4/30 (13.33)

Tabla R.24. Tabla que recoge el tratamiento de los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$).



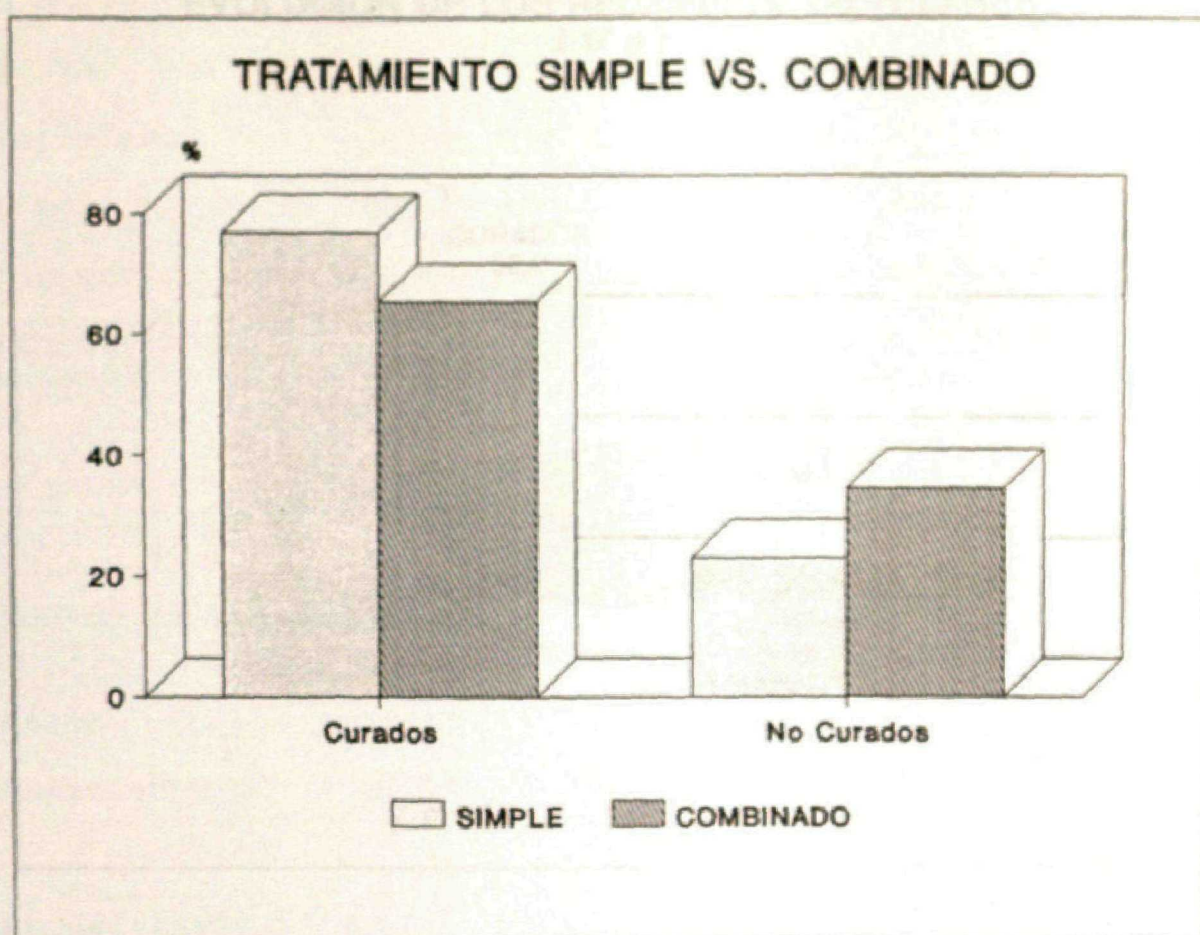


Figura R.11. Comparación del tratamiento antibiótico simple versus combinado.

De los 48 pacientes con EI izquierda 31 (64.59 %) fueron tratados únicamente con antibióticos y 17 (35.41 %) además del tratamiento antibiótico se les implantó una válvula artificial (Figura R.12). En ambos grupos se curaron algo más de la mitad de los casos, 17 y 9 pacientes respectivamente. La Tabla R.25. resume las indicaciones del recambio valvular en estos pacientes.

EVOLUCION DE LOS RECAMBIOS VALVULARES (17 p)

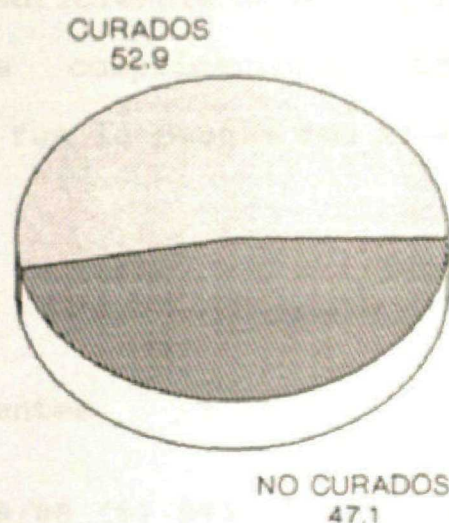


Figura R.12. Evolución de los pacientes con EI que requirieron recambio valvular.

Fiebre persistente	2/17 (11.76)
Embolismos	3/17 (17.64)
Insuf. cardíaca	10/17 (58.82)
Vegetaciones	2/17 (11.76)
Absceso cardíaco	2/17 (11.76)
Bloqueo A-V	1/17 (05.88)
Dehiscencia valv.	2/17 (11.76)
Fracaso tto. médico	3/17 (17.64)
Otras	1/17 (05.88)

Tabla R.25. Indicaciones de recambio valvular en los pacientes con EI.

En la Tabla R.26. se resumen la evolución final de los pacientes con EI por S. aureus así como las causas del fallecimiento. Las causas más frecuentes de muerte en la EI izquierda fueron la insuficiencia cardíaca, la sepsis con fracaso multiorgánico y las complicaciones cerebrales. En las endocarditis derechas fue la sepsis con fracaso multiorgánico.

Figura R.13.

	TOTAL	IZQUIERDA	DERECHA
Evolución de los pacientes			
Curación	59/88 (67.04)	26/48 (54.16)	33/40 (82.50)*
Fallecimiento	28/88 (31.81)	22/48 (45.83)	7/40 (17.50)*
Causa del fallecimiento			
Sepsis (FMO)	10/28 (35.71)	5/22 (22.72)	5/6 (83.33)
Insuf. cardíaca	6/28 (21.42)	6/22 (27.27)	0/6 (00.00)
Cereb.	4/28 (14.28)	4/22 (18.18)	0/6 (00.00)
Cirugía	3/28 (10.71)	3/22 (13.63)	0/6 (00.00)
Infarto miocard.	1/28 (03.57)	1/22 (04.54)	0/6 (00.00)
Otras	4/28 (14.28)	3/22 (13.63)	1/6 (16.66)

Tabla R.26. Evolución y causas de fallecimiento de los pacientes con E.I. (* $p < 0.001$).

1.9. Análisis de la mortalidad en las EI izquierdas.

1.9.A. Análisis univariado.

Se realizó un análisis univariado de todas la variables de la base de datos para identificar aquellas cuya difencia entre el grupo curado y el no curado era estadísticamente significativa. Los resultados aparecen en la Tabla R.27. y en la Figura R.13.

	CURADO	NO CURADO	SIGNIF
Edad > 55 años	5/26 (19)	9/22 (41)	p<0.001
TAS < 100 mmHg	15/26 (58)	19/22 (86)	p<0.05
Hb < 10 g%	0/22 (00)	8/19 (42)	p<0.001
Cr > 2 mg%	0/20 (00)	8/17 (47)	p<0.001
Comp. cardíacas	5/26 (19)	13/22 (59)	p<0.01
Fenóm. emból (cer)	5/26 (19)	11/22 (50)	p<0.01
Hospitalización	3/26 (12)	9/22 (41)	p<0.05
Nivel conciencia	7/26 (27)	13/22 (59)	p<0.05

Tabla R.27. Análisis univariado de los factores asociados con la evolución en los pacientes con EI izquierda.

E.I. IZDA. FACTORES ASOCIADOS CON EVOL. ANALISIS UNIVARIADO

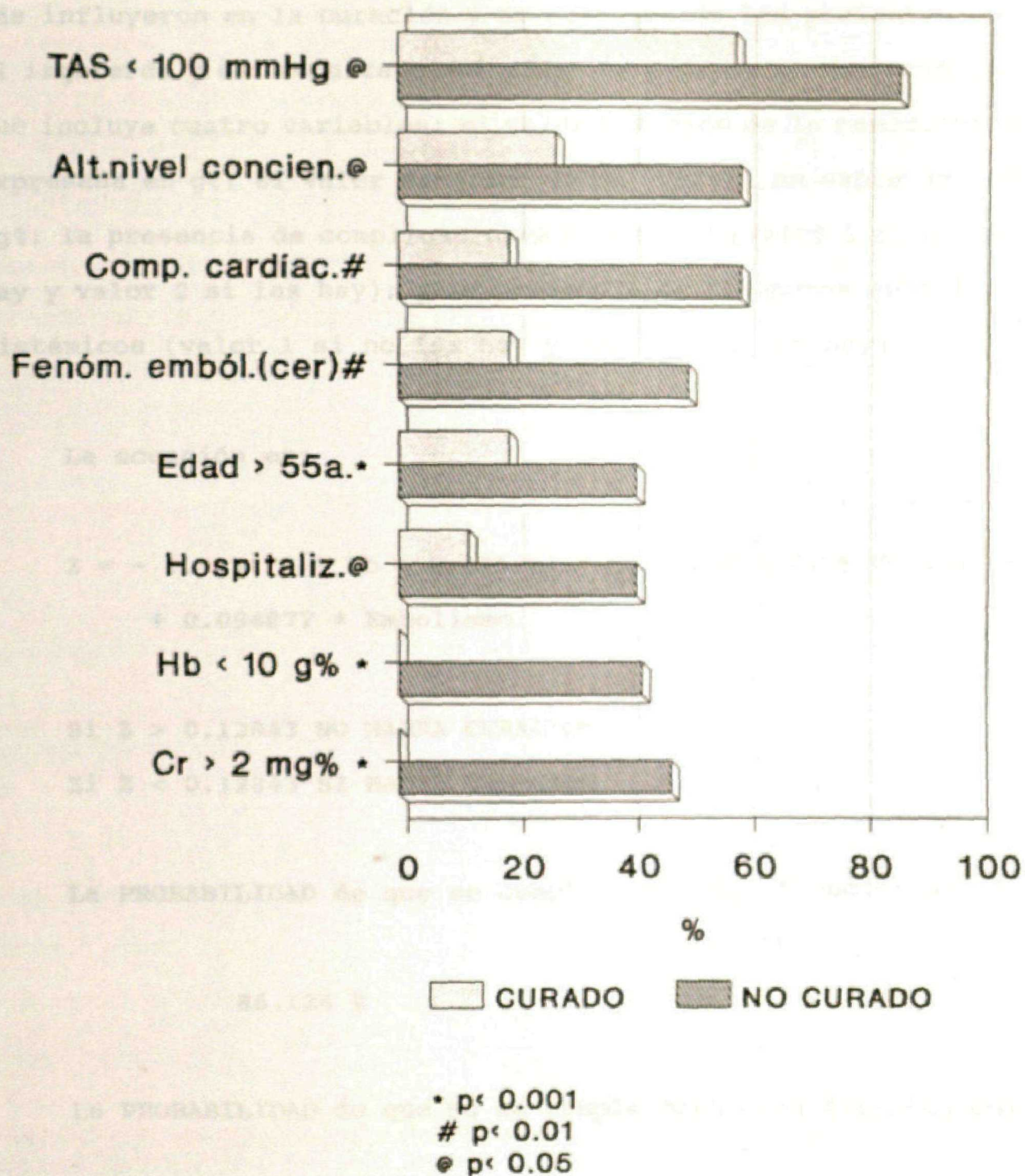


Figura R.13. Análisis univariado de los factores asociados con la evolución de los pacientes con EI izquierda.

1.9.B. Análisis multivariado.

Se realizó un análisis discriminante de las variables que más influyeron en la curación y no curación de los pacientes con EI izquierda y el resultado del mismo se expresa en una ecuación que incluye cuatro variables: el valor numérico de la hemoglobina expresada en g%; el valor numérico de la creatinina expresada en mg%; la presencia de complicaciones cardíacas (valor 1 si no las hay y valor 2 si las hay); y la presencia de fenómenos embólicos sistémicos (valor 1 si no los hay y valor 2 si los hay).

La ecuación es:

$$Z = - 0.013476 * Hb + 0.025304 * Cr + 0.086271 * Corazón + 0.094877 * Embolismo.$$

Si $Z > 0.12843$ NO HABRA CURACION

Si $Z < 0.12843$ SI HABRA CURACION

La PROBABILIDAD de que se cumpla esta clasificación es:

86.124 %

La PROBABILIDAD de que NO se cumpla esta clasificación es:

13.876 %

1.9.C. Comparación de la mortalidad entre la 1ª semana de tratamiento y después de la 1ª semana.

Se pudieron analizar los datos de 21 pacientes, diez fallecieron en la primera semana de tratamiento y once lo hicieron en algún momento después de los primeros siete días. En la Tabla R.28. se puede observar que la única diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos es la función renal; siendo el resto de los parámetros importantes para determinar la mortalidad estadísticamente similares.

	1ª SEMANA	POSTERIOR	SIGNIF
Edad	44.4±21.5	52.4±17.2	no
Hb < 10 g%	3/10 (30)	4/11 (36)	no
Cr > 2 g%	6/10 (60)	2/11 (18)	p<0.05
Comp cardiacas	6/10 (60)	6/11 (55)	no
Fenóm. embol (cer)	6/10 (60)	5/11 (45)	no
Hospitalización	4/10 (40)	5/11 (45)	no
Nivel conciencia	5/10 (50)	7/11 (64)	no

Tabla R.28. Análisis univariado de los factores asociados con la mortalidad en los pacientes fallecidos antes o después de la 1ª semana de tratamiento.

1.10. Análisis de la mortalidad en los pacientes con EI derecha.

Tan sólo 7 de los 40 casos de endocarditis derecha fallecieron (17.5%), siendo todos los casos, menos uno, infecciones nosocomiales. Cuatro pacientes tenían una neoplasia, uno insuficiencia renal moderada, otro había sido intervenido quirúrgicamente los días previas y el último era adicto a drogas por vía parenteral. El análisis univariado de estos casos aparece en la tabla R.29. y en la Figura R.14.

	CURADOS	MUERTOS	SIGNIF
Edad	29.6±14.5	47.0±22.1	p<0.05
Disnea	2/33 (06)	4/7 (57)	p<0.01
Mal estado gral	1/33 (03)	5/7 (71)	p<0.001
Comp. cereb.	0/33 (00)	3/7 (43)	p<0.05
TEP	19/33 (58)	3/7 (43)	no
Drogadicción	28/33 (85)	1/7 (14)	p<0.001
Cateter	3/33 (09)	6/7 (86)	p<0.001
Hospitalización	3/33 (09)	6/7 (86)	p<0.001
HIV positivo	25/33 (76)	0/7 (00)	p<0.001
Diag. en necropsia	0/33 (00)	4/7 (57)	p<0.001

Tabla R.29. Análisis univariado de los factores asociados con la mortalidad en los casos de EI derecha.

Análisis multivariado no se puede realizar debido a los pocos casos fallecidos.

Figura R.14. Análisis univariado de los factores asociados con la mortalidad en los casos de EI derecha.

E.I. DCHA. FACTORES ASOCIADOS CON EVOL. ANÁLISIS UNIVARIADO

• $p < 0.001$ # $p < 0.01$

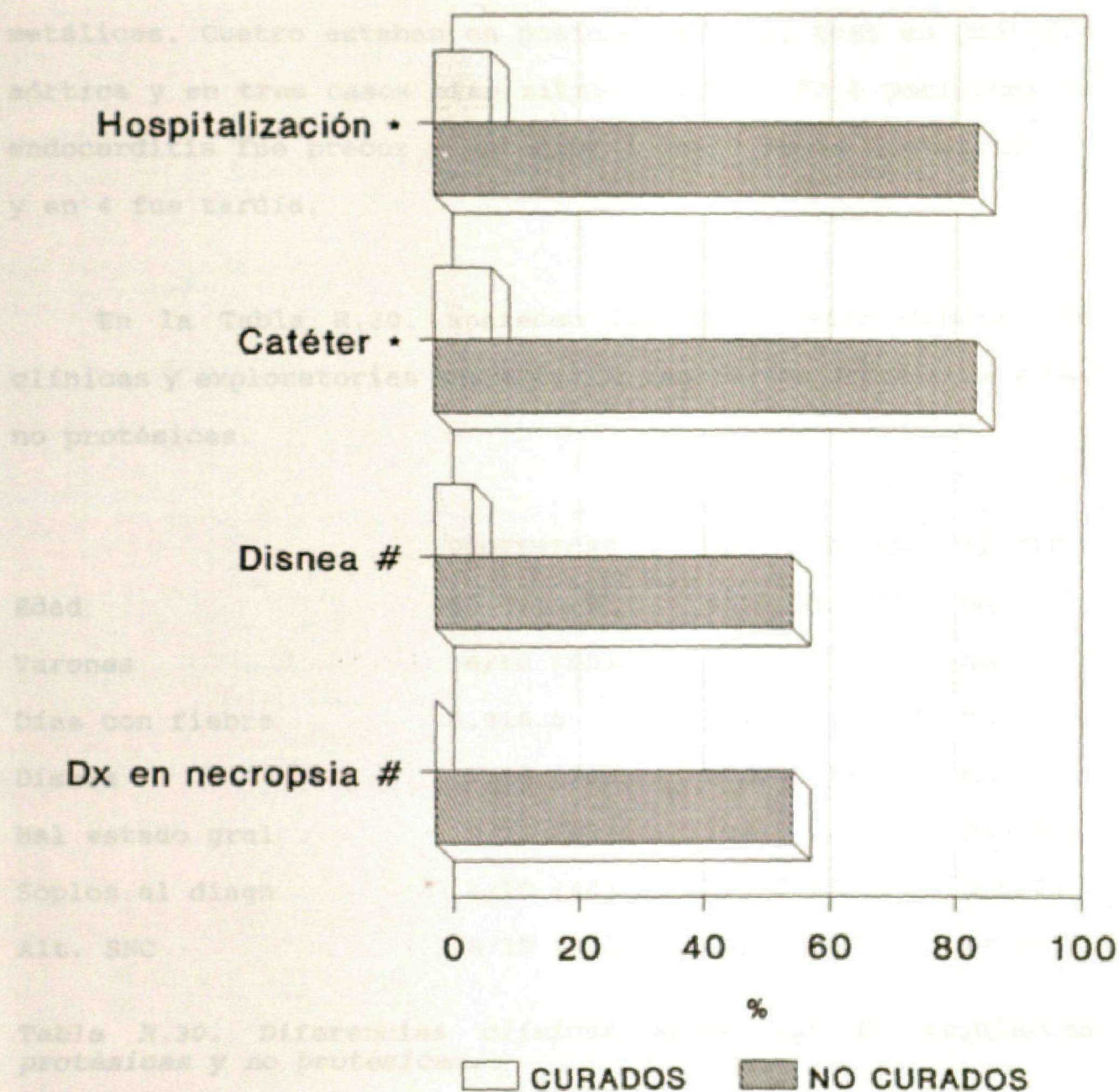


Figura R.14. Análisis univariado de los principales factores asociados con la evolución de los pacientes con EI derecha.

1.11. Endocarditis protésicas.

Se estudiaron 10 pacientes con endocarditis izquierda sobre válvula protésica. Dos de las prótesis eran biológicas y 8 metálicas. Cuatro estaban en posición mitral, tres en posición aórtica y en tres casos eran mitro-aórticas. En 6 pacientes la endocarditis fue precoz - anterior a los 3 meses postcirugía - y en 4 fue tardía.

En la Tabla R.30. aparecen las principales diferencias clínicas y exploratorias entre las EI izquierdas protésicas y las no protésicas.

	PROTESICAS	NO PROTESICAS	SIGNIF
Edad	50.5±10.9	41.9±20.2	no
Varones	6/10 (60)	28/38 (74)	no
Días con fiebre	6.9±8.6	14.2±17.7	no
Disnea	7/10 (70)	15/38 (39)	no
Mal estado gral	9/10 (90)	10/38 (26)	p<0.001
Soplos al diagn	4/10 (40)	30/38 (79)	p<0.05
Alt. SNC	8/10 (80)	14/38 (37)	p<0.01

Tabla R.30. Diferencias clínicas entre las EI izquierdas protésicas y no protésicas.

En los estudios analíticos y microbiológicos no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Donde sí se observaron fue en el diagnóstico ecocardiográfico (p<0.001); en 5 de 6 (83 %) de las protésicas el ecocardiograma fue

informado como normal, a diferencia de lo que ocurrió en las no protésicas 5/28 (18 %). El 40 % de las protésicas se diagnosticó durante la cirugía, a diferencia ($p<0.05$) del 5 % de las no protésicas (Figura R.15).

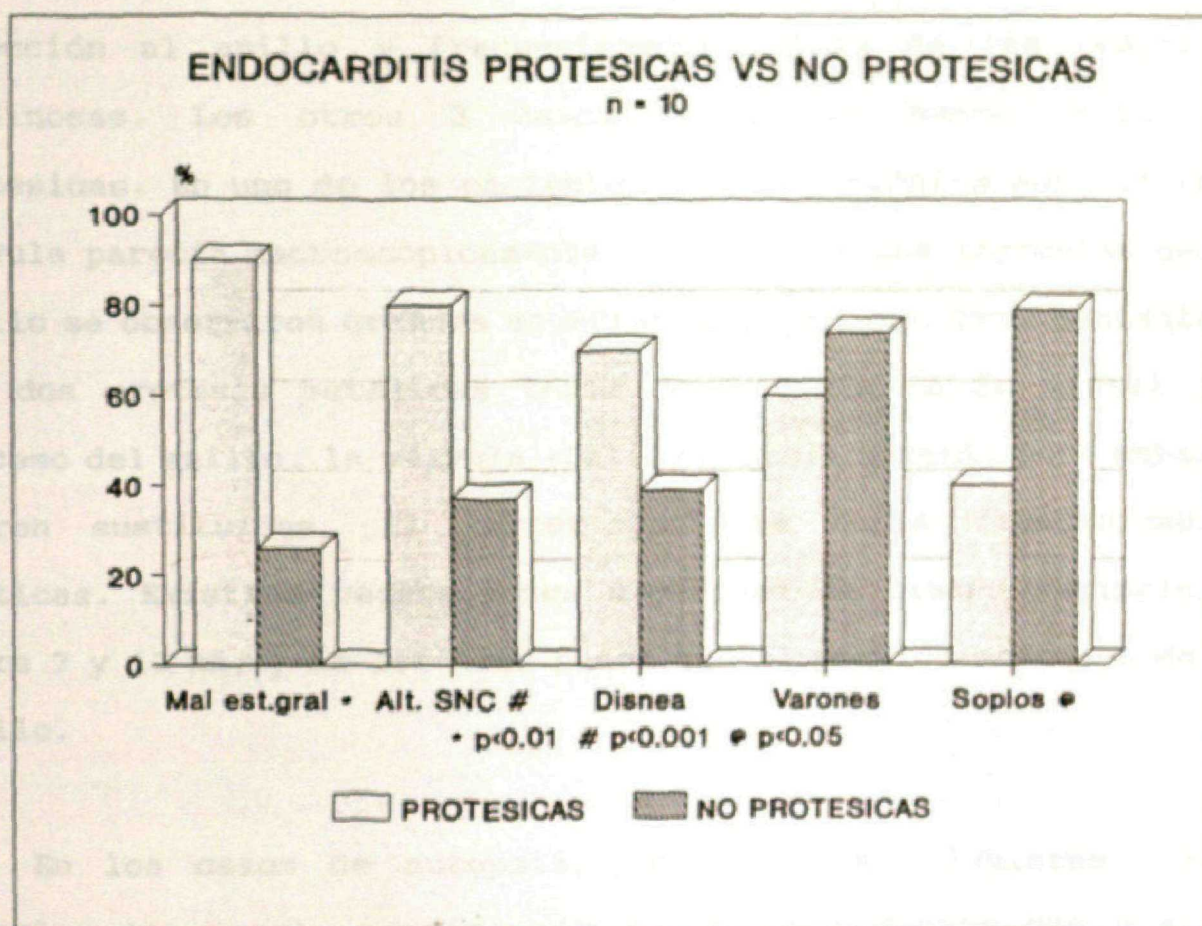


Figura R.15. Comparación de las principales características de las EI protésicas y las no protésicas.

De las 10 endocarditis protésicas, 4 recibieron únicamente tratamiento médico y todos fallecieron. En las otras 6 se cambió la válvula, 4 pacientes se curaron ($4/6=66.6\%$) y 2 fallecieron ($2/6=33.3$). Aunque el número de casos es pequeño no hay diferencias estadísticamente significativas.

1.12. Hallazgos de Anatomía Patológica.

Se pudieron estudiar las lesiones anatomopatológicas en 19 pacientes, 7 durante la intervención y 12 en la autopsia. De los 7 casos estudiados tras la intervención 4 fueron EI sobre válvulas nativas observándose en todos los casos grandes destrucciones de los velos valvulares con extensión de la infección al anillo y frecuentemente rotura de las cuerdas tendinosas. Los otros 3 casos fueron EI sobre válvulas protésicas. En uno de los pacientes con EI protésica aórtica la válvula parecía macroscópicamente normal, y en las improntas del anillo se observaron grandes acúmulos de S. aureus. Otro paciente con dos prótesis metálicas tenía dehiscencia de la mitral y absceso del anillo, la válvula aórtica parecía normal, pero ambas fueron sustituidas. El tercer paciente tenía vegetaciones aórticas. Existían vegetaciones ulceradas de tamaño variable, entre 7 y 12 mm, y en los tres casos con EI aórtica abscesos del anillo.

En los casos de autopsia, las lesiones valvulares eran mitrales (4 casos), aórticas (2 casos), y derechas con o sin afectación simultánea del lado izquierdo (5 casos). Junto al cuadro descrito de endocarditis ulcerovegetante, destructiva y con abscesificación del anillo aórtico con pericarditis (2 casos) se encontraron infartos sépticos y abscesos múltiples en bazo (6 casos), riñones (5 casos), miocardio (3 casos), hígado (3 casos) y otras localizaciones. Cinco pacientes presentaron además embolizaciones sépticas en cerebro, con áreas de infarto, absceso y meningitis purulenta (2 casos). Los casos de endocarditis

derecha presentaron émbolias pulmonares sépticas con áreas discretas de bronconeumonía. El tamaño de las vegetaciones en los casos de autopsia fue variable, no obstante, cabe destacar que en dos casos las vegetaciones medían 25 x 12 mm y 30 x 20 mm.

En dos casos se encontró glomerulonefritis, uno con proliferación extracapilar y de tipo mesangial con depósitos de IgM y C3 en el otro caso.

En las figuras R.15.A-E. se pueden apreciar algunas de estas lesiones.

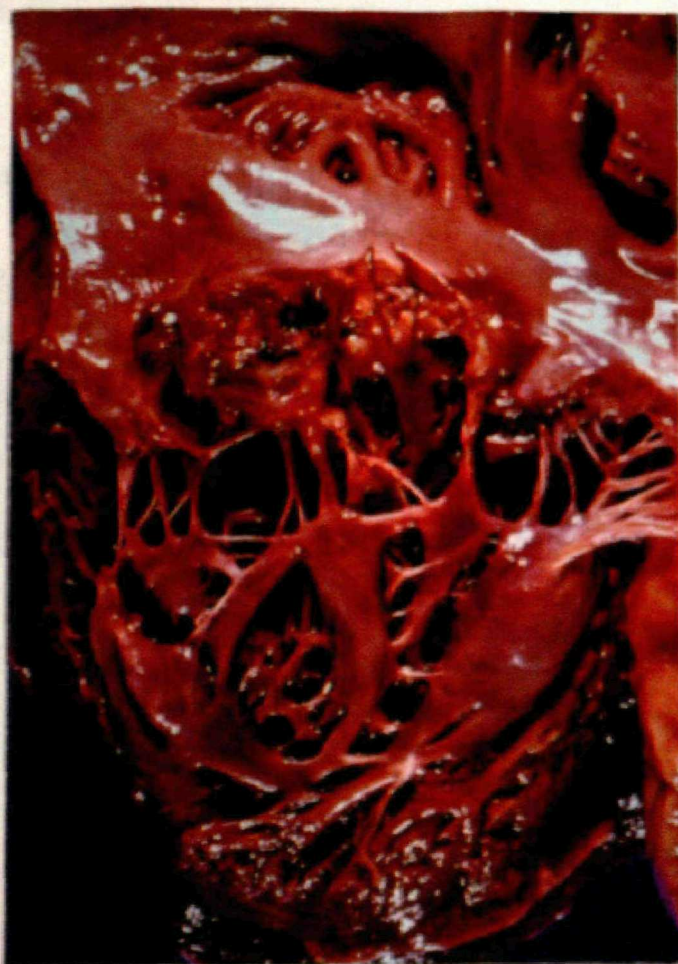


Figura 15.A. Endocarditis mitral por S. aureus. Obsérvese el aspecto ulceronecrótico de la infección y su extensión al anillo valvular y aparato de sostén.

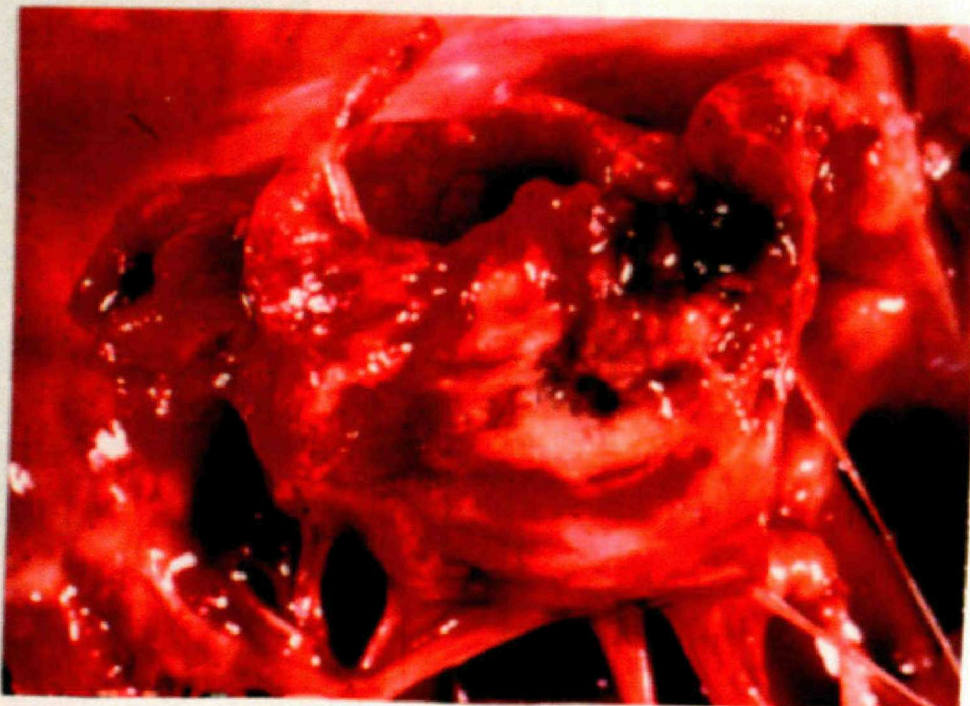


Figura R.15.B. Imagen que muestra la presencia de vegetaciones sobre la válvula mitral.

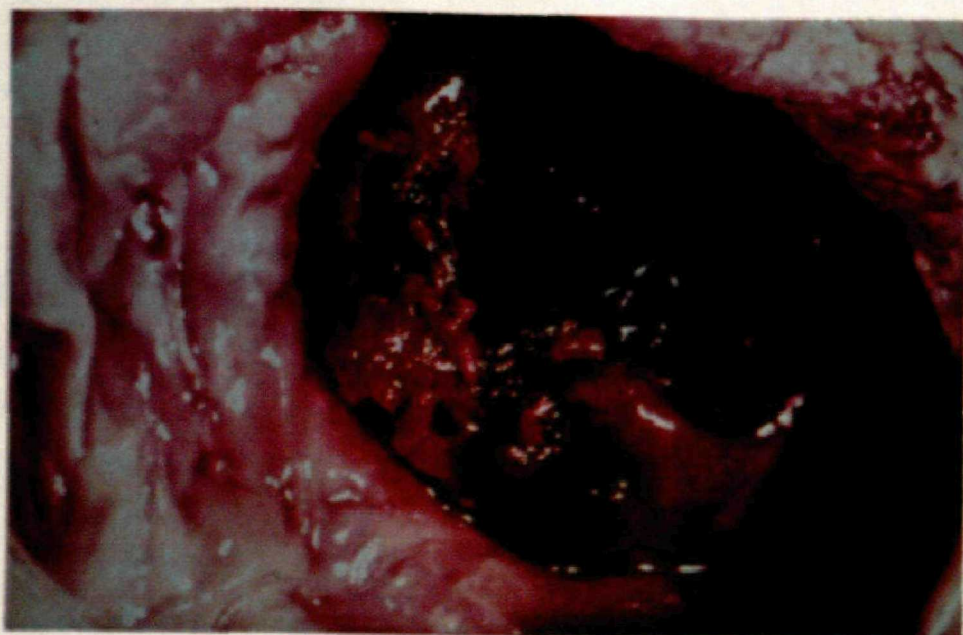


Figura R.15.C. Endocarditis sobre válvula metálica protésica de localización mitral.

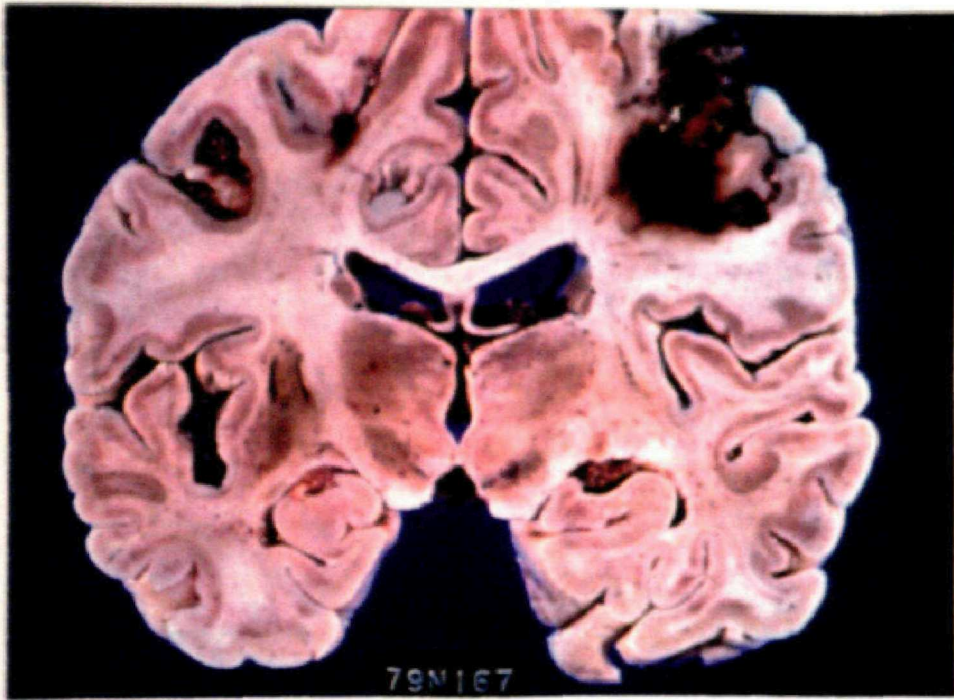


Figura R.15.D. Infarto hemorrágico cerebral en un paciente con EI izquierda por S. aureus.

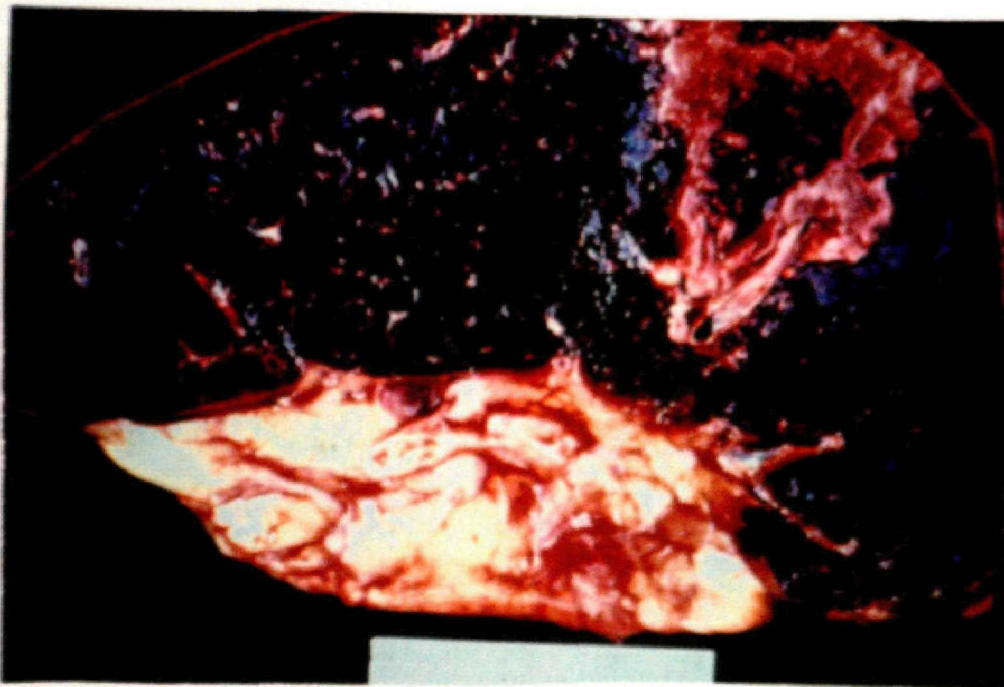


Figura R.15.E. Infarto esplénico en un paciente con EI izquierda por S. aureus.

2. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS "IN VITRO".

2.1. Estudios de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y Concentración Mínima Bactericida (CMB).

La tabla R.31. muestra la CMI y la CMB determinadas por microdilución de la raza de S. aureus meticilin sensible, utilizando un inóculo de 5.5×10^5 UFC de estafilococos por ml. No se objetivó fenómeno de tolerancia del S. aureus a la vancomicina ni a los otros antibióticos.

ANTIBIOTICO	CMI $\mu\text{g/ml}$	CMB $\mu\text{g/ml}$
Oxacilina	0.25	0.5
Cloxacilina	0.25	0.5
Vancomicina	1	1-2
Teicoplanina	≤ 0.25	1-2
TMP/SMX	≤ 0.06	≤ 0.06
Cefuroxima	1	2

Tabla R.31. CMI y CMB de la raza meticilin sensible de S. aureus.

La tabla R.32. muestra la CMI y la CMB determinadas por microdilución de la raza de S. aureus meticilin resistente, utilizando un inóculo de 5.5×10^5 UFC de estafilococos por ml. No se objetivó fenómeno de tolerancia del S. aureus a la vancomicina ni a los otros antibióticos.

ANTIBIOTICO	CMI $\mu\text{g/ml}$	CMB $\mu\text{g/ml}$
Oxacilina	> 8	> 8
Cloxacilina	> 8	> 8
Vancomicina	1	2
Teicoplanina	≤ 0.25	0.5-1
TMP/SMZ	≤ 0.06	0.25
Cefuroxima	> 32	> 32

Tabla R.32. CMI y CMB de la raza meticilin resistente de S. aureus.

2.2. Curvas de mortalidad.

Mediante una técnica de macrodilución y empleando un inóculo inicial de 5×10^7 UFC de estafilococos por ml se realizaron las curvas de mortalidad de las dos razas de S. aureus para unas concentraciones de antibiótico previamente establecidas y que se asemejaban a los niveles alcanzados en los pacientes tratados con dichos antimicrobianos a las dosis habituales para la EI. Se hicieron recuentos del número de UFC a las 0, 4 y 24 horas. Los experimentos se realizaron por cuadruplicado y los resultados expresan el valor medio.

Penicilina 10 UIC/ml	0,54
Tetraciclina 15 µg/ml	0,54
SMX/SNX 1/25 µg/ml	0,54

Tabla R.33. Mortalidad de *S. aureus* para oxacilina.

La figura R.33, de la que se desprende la mortalidad de *S. aureus* para oxacilina.

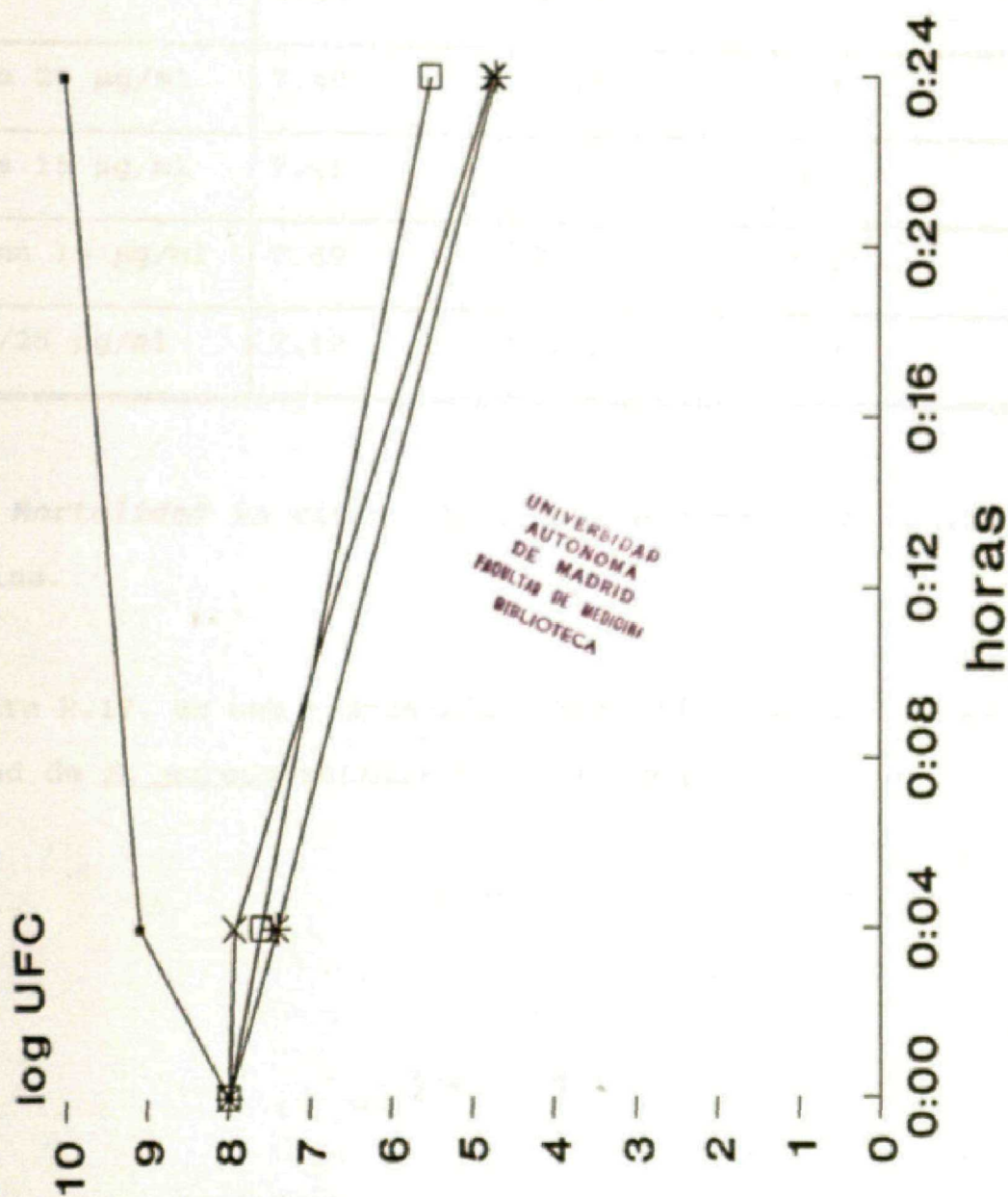
En la Tabla R.33. se expresan los valores del \log_{10} de las UFC de S. aureus meticilin sensible frente a los distintos antibióticos utilizados. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia a las 4 y 24 horas entre los antibióticos empleados.

GRUPO	0 horas log UFC	4 horas log UFC	24 horas log UFC
Control	7.94	9.04	9.94
Cloxacilina 16 $\mu\text{g/ml}$	8.83	8.41	5.24
Vancomicina 16 $\mu\text{g/ml}$	8.83	8.30	5.58
Teicoplanina 15 $\mu\text{g/ml}$	7.94	7.59	5.46
TMP/SMX 5/25 $\mu\text{g/ml}$	7.94	7.72	5.76

Tabla R.33. Mortalidad in vitro. S. aureus con CMI= 0.25 $\mu\text{g/ml}$ para oxacilina.

La figura R.16. es una representación gráfica de las curvas de mortalidad de S. aureus meticilin sensible.

CURVAS DE MORTALIDAD
S. AUREUS METICILIN SENSIBLE
CMI: <0.125 mg/l



Inóculo 5×10^7

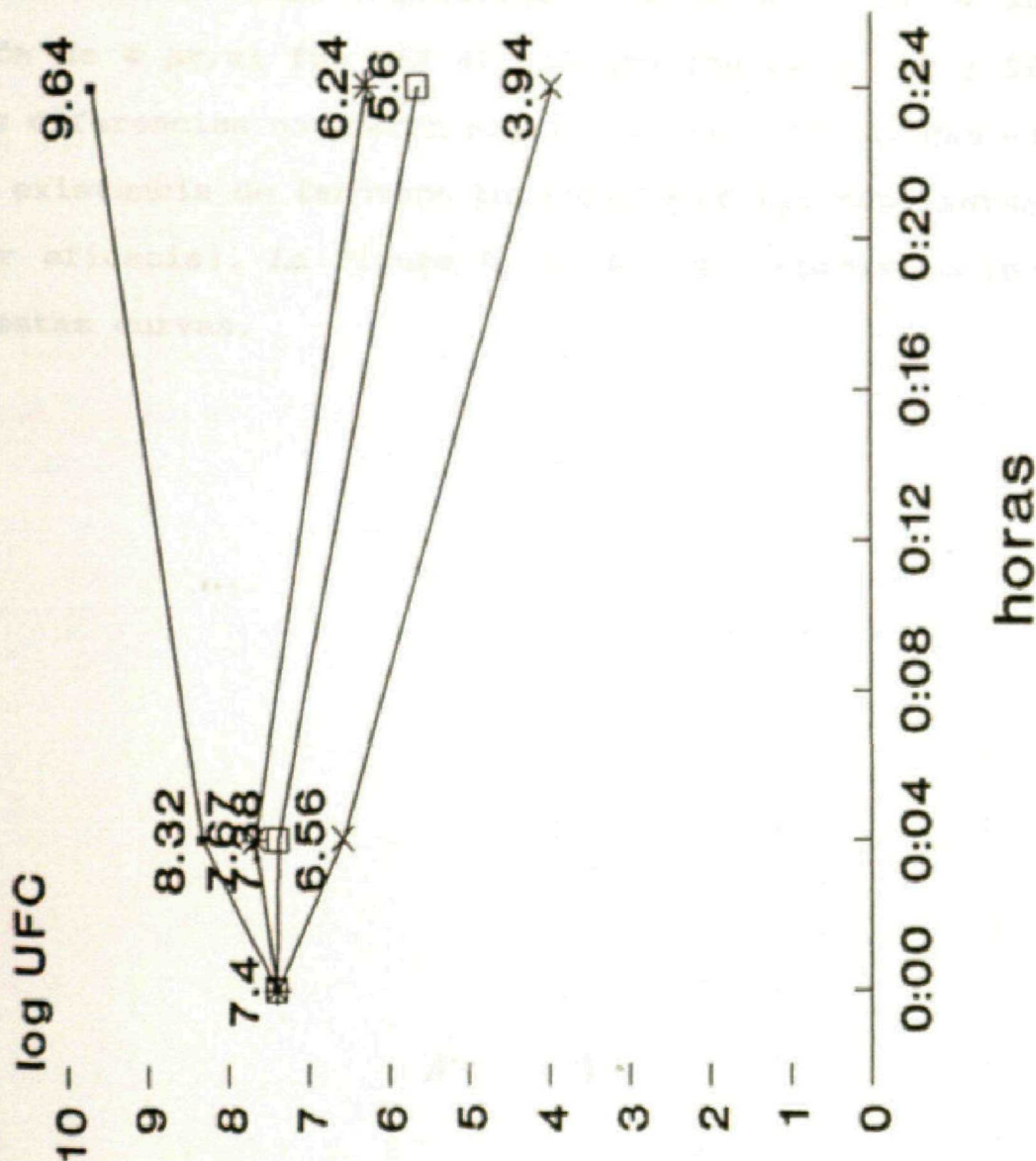
En la Tabla R.34. se expresan los valores del \log_{10} de las UFC de S. aureus meticilin resistente frente a los distintos antibióticos utilizados. El antibiótico más eficaz a las 4 y 24 horas fue la vancomicina a la dosis de 15 $\mu\text{g/ml}$, aunque también fueron eficaces el TMP/SMZ y la teicoplanina.

GRUPO	0 horas log UFC	4 horas log UFC	24 horas log UFC
Control	7.49	8.42	9.50
Cloxacilina 20 $\mu\text{g/ml}$	7.49	7.88	9.99
Vancomicina 15 $\mu\text{g/ml}$	7.49	6.56	3.94
Teicoplanina 15 $\mu\text{g/ml}$	7.49	7.38	5.56
TMP/SMX 5/25 $\mu\text{g/ml}$	7.49	7.80	4.78

Tabla R.34. Mortalidad in vitro. S. aureus con CMI > 8 $\mu\text{g/ml}$ para oxacilina.

La figura R.17. es una representación gráfica de las curvas de mortalidad de S. aureus meticilin resistente.

CURVAS DE MORTALIDAD
S. AUREUS METICILIN RESISTENTE
CMI: >8 mg/l



Inóculo 5x1E+7

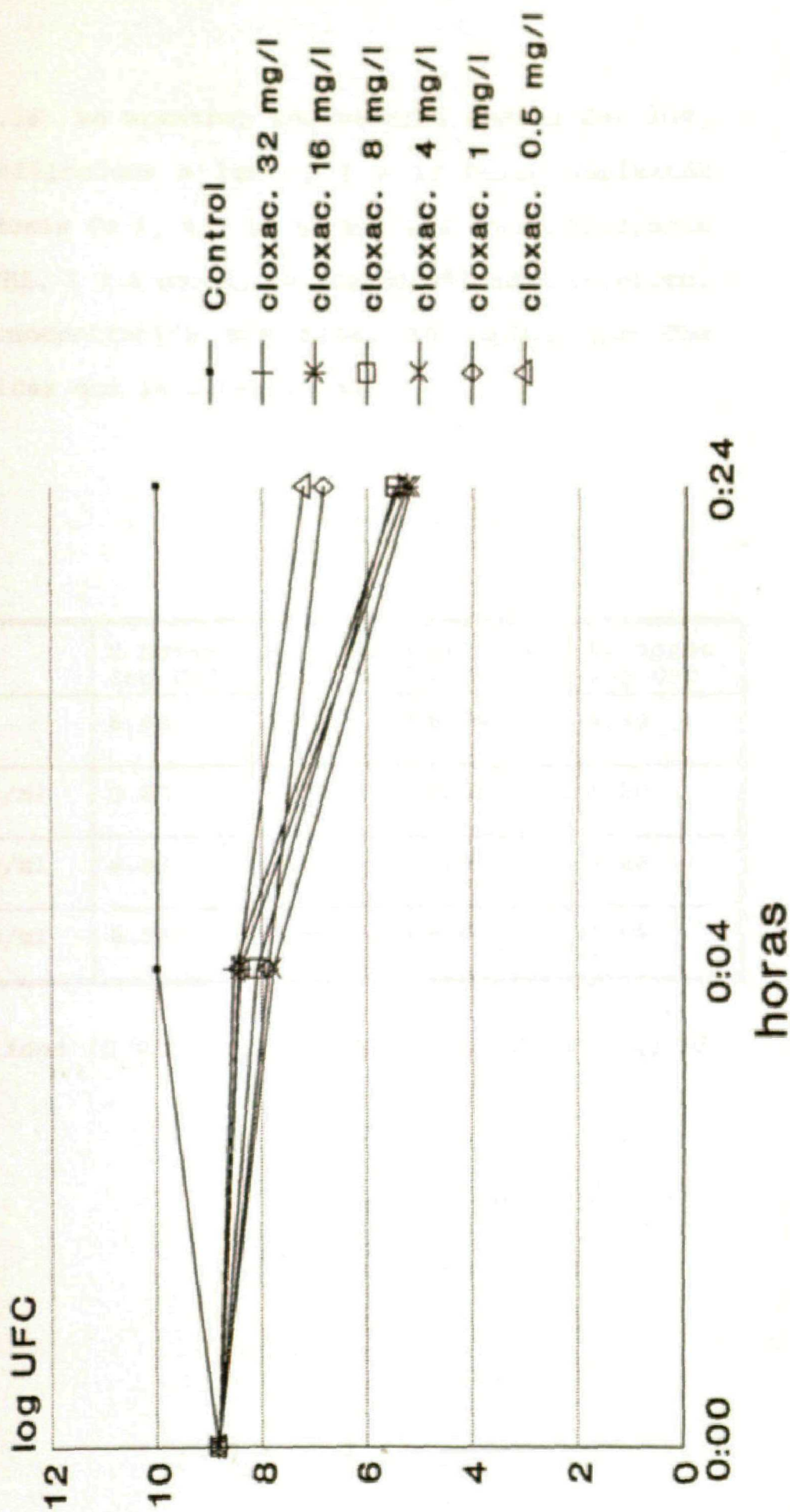
También se realizaron las curvas de mortalidad del S. aureus meticilín sensible con cloxacilina y vancomicina a distintas concentraciones.

En la tabla R.35. se muestran los valores medios del \log_{10} de las UFC de estafilococos a las 0, 4 y 24 horas empleando cloxacilina en concentraciones desde 32 hasta 0.5 $\mu\text{g/ml}$. En concentraciones más bajas de 0.5 y 1 $\mu\text{g/ml}$, muy cercanas a la CMI (0.25 $\mu\text{g/ml}$), la eficacia de la cloxacilina es menor que cuando se emplean concentraciones superiores a 4 $\mu\text{g/ml}$. Aunque la concentración de 4 $\mu\text{g/ml}$ fue más eficaz que las de 8, 16 y 32 $\mu\text{g/ml}$, estas diferencias no fueron significativas, por lo que se descarta la existencia de fenómeno paradójico (dosis superiores tienen menor eficacia). La Figura R.18. es una representación gráfica de estas curvas.

GRUPO	0 horas log UFC	4 horas log UFC	24 horas log UFC
Control	8.83	9.99	9.99
Cloxacilina 32 µg/ml	8.83	8.53	5.39
Cloxacilina 16 µg/ml	8.83	8.41	5.24
Cloxacilina 8 µg/ml	8.83	8.09	5.46
Cloxacilina 4 µg/ml	8.83	7.77	5.15
Cloxacilina 1 µg/ml	8.83	7.88	6.83
Cloxacilina 0.5 µg/ml	8.83	8.45	7.20

Tabla R.35. Mortalidad in vitro. *S. aureus* con CMI= 0.25 µg/ml para oxacilina y cloxacilina.

Mortalidad in vitro. S. aureus con CMI= 0.25 para Oxacilina/Cloxacilina

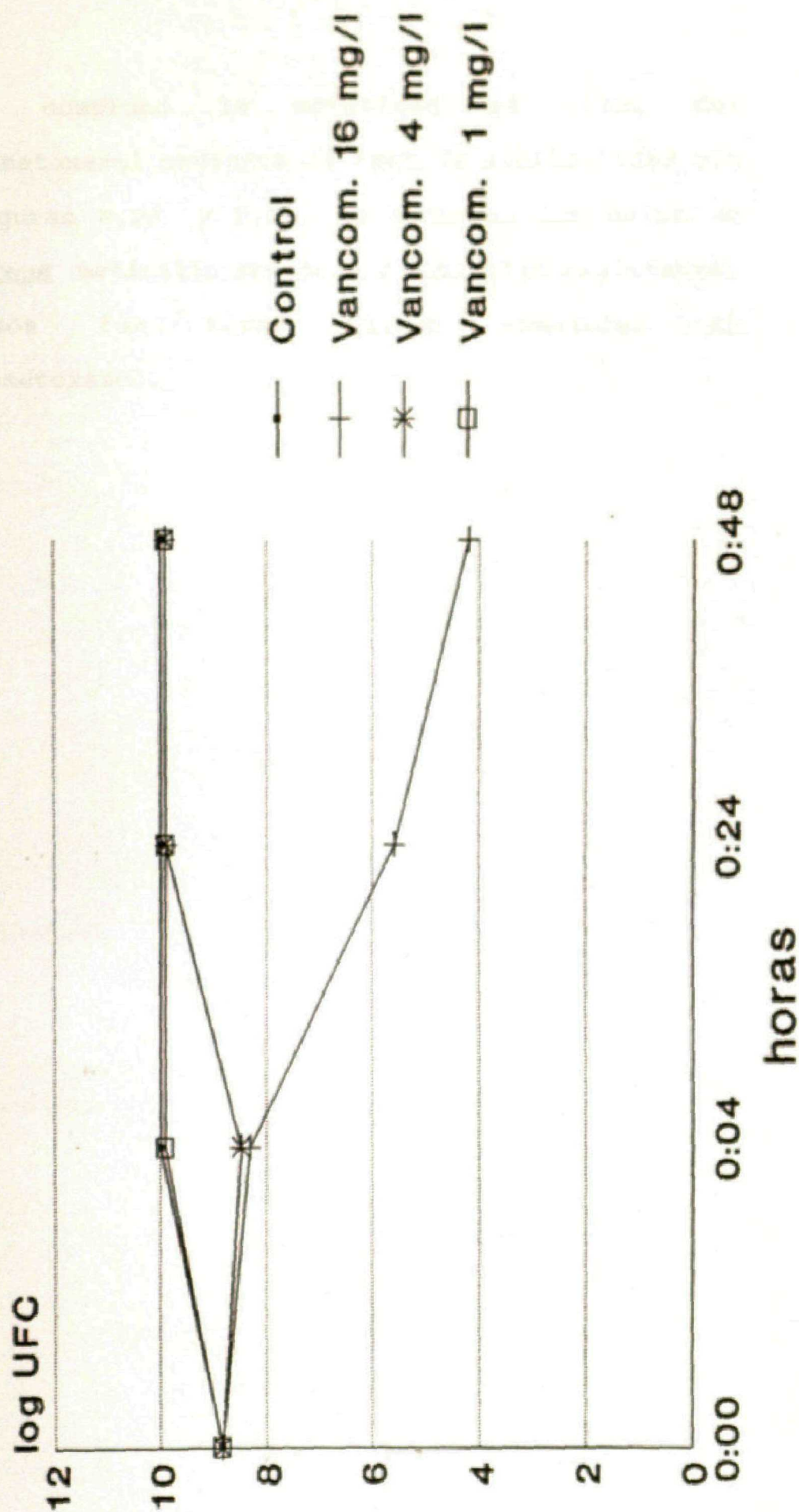


En la tabla R.36. se muestran los valores medios del \log_{10} de las UFC de estafilococos a las 0, 4 y 24 horas empleando vancomicina a las dosis de 1, 4 y 16 $\mu\text{g/ml}$. Las concentraciones más cercanas a la CMI, 1 y 4 $\mu\text{g/ml}$, no fueron eficaces in vitro, a diferencia la concentración más alta, 16 $\mu\text{g/ml}$, que fue ligeramente más eficaz que la cloxacilina.

GRUPO	0 horas log UFC	4 horas log UFC	24 horas log UFC	48 horas log UFC
Control	8.83	9.99	9.99	9.99
Vancomicina 16 $\mu\text{g/ml}$	8.83	8.30	5.58	4.20
Vancomicina 4 $\mu\text{g/ml}$	8.83	8.47	9.99	9.99
Vancomicina 1 $\mu\text{g/ml}$	8.83	9.99	9.99	9.99

Tabla R.36. Mortalidad in vitro. *S. aureus* con CMI = 1 $\mu\text{g/ml}$ para vancomicina.

Mortalidad in vitro. S. aureus con CMI=1 para Vancomicina.



También se comprobó la actividad in vitro del Trimetoprim/Sulfametoxazol mediante el test de sensibilidad con disco. En las figuras R.20. y R.21. se observan los halos en cultivos de S. aureus meticilin sensible y meticilin resistente. En ambos casos las razas fueron sensibles al trimetoprim/sulfametoxazol.

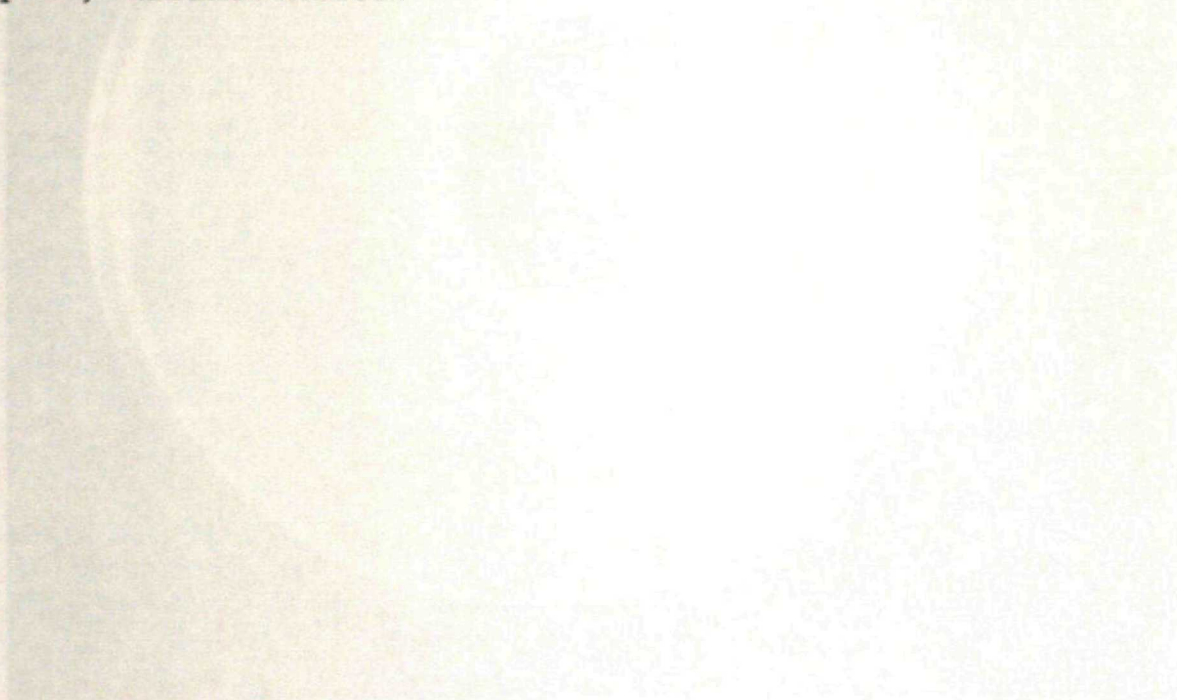


Figura R.20. Halos de inhibición de *S. aureus* sensible a meticilina y trimetoprim/sulfametoxazol.

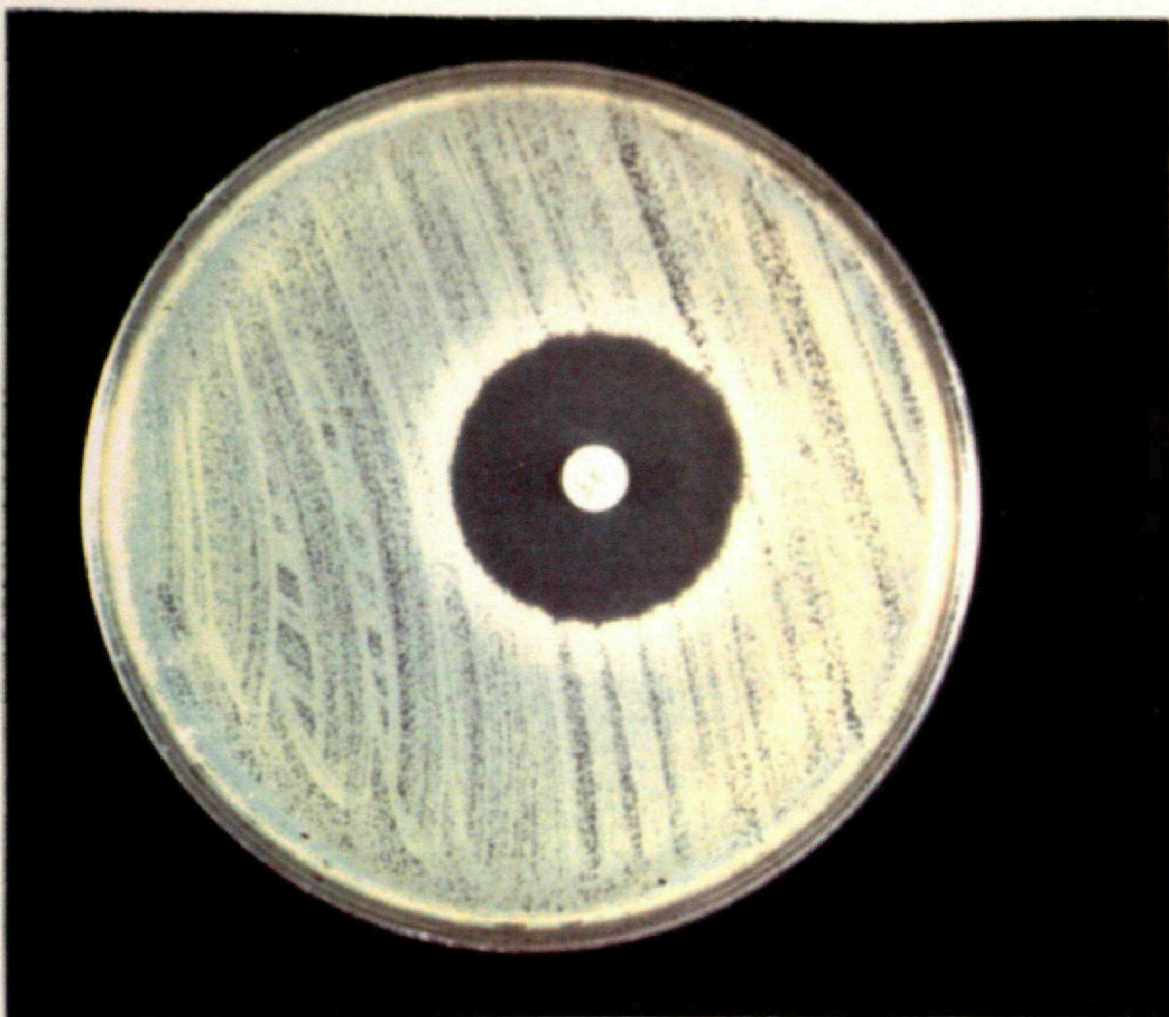


Figura R.20. Halo producido por un disco de SXT (Difco) en una placa con S. aureus met icilin sensible.

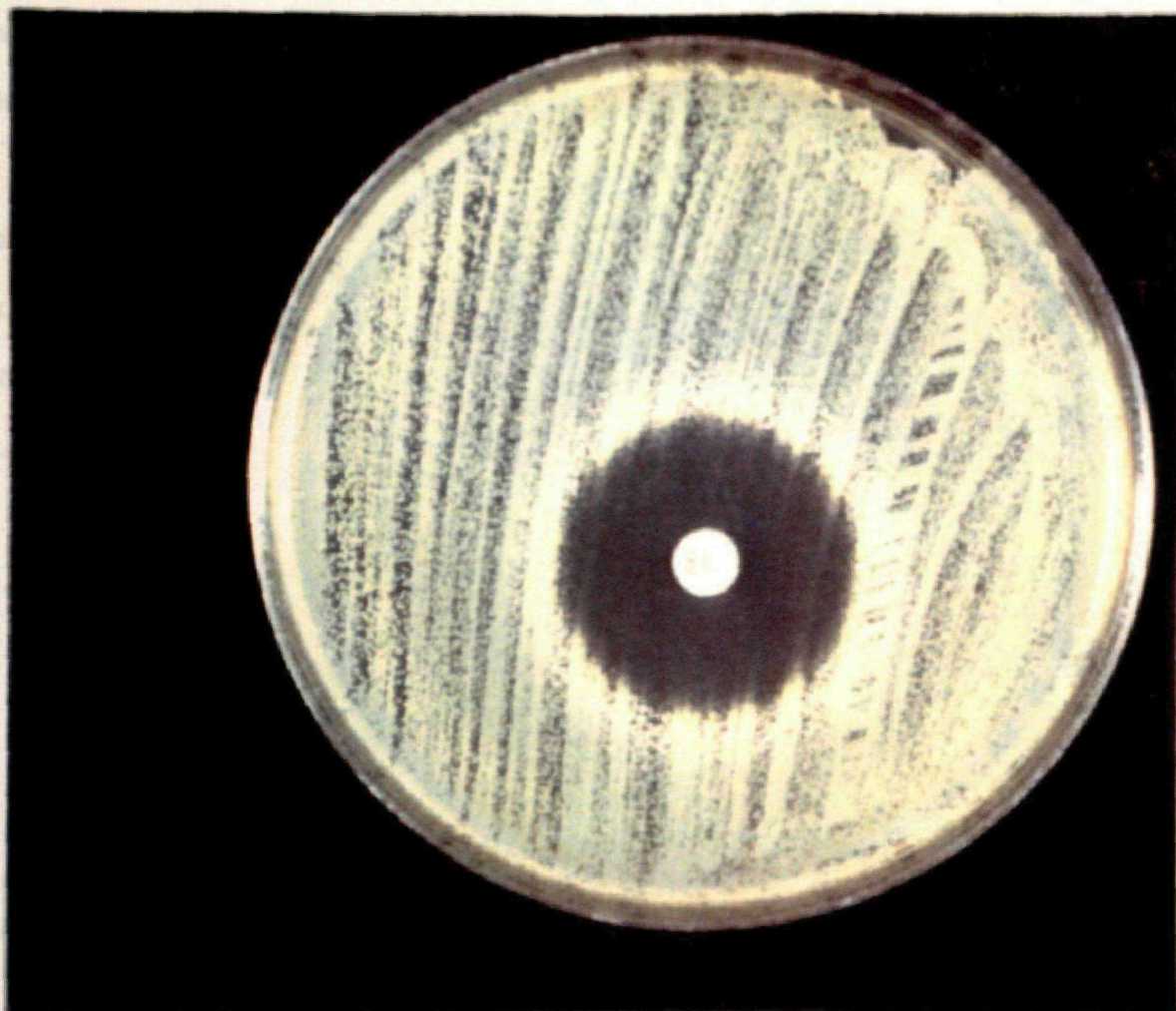


Figura R.21. Halo producido por un disco de SXT (Difco) en una placa con *S. aureus* meticilín resistente.

3. RESULTADOS DEL MODELO EXPERIMENTAL.

3.1. Resultados del Trimetoprim-Sulfametoxazol en el tratamiento de la endocarditis experimental por S. aureus meticilin sensible.

Las concentraciones séricas de los diferentes antibióticos empleados en los animales con endocarditis infecciosa fueron las siguientes:

A. Niveles séricos en el pico:

- | | |
|------------------|---------------------------------|
| 1. Cloxacilina: | $15.5 \pm 6.92 \mu\text{g/ml.}$ |
| 2. Vancomicina: | $44.58 \pm 7.7 \mu\text{g/ml.}$ |
| 3. Teicoplanina: | $59.16 \pm 10 \mu\text{g/ml.}$ |
| 4. Trimetoprim: | $2.96 \pm 0.41 \mu\text{g/ml.}$ |

B. Niveles séricos en el valle:

- | | |
|------------------|---------------------------------|
| 1. Cloxacilina: | $0.6 \pm 0.5 \mu\text{g/ml.}$ |
| 2. Vancomicina: | $2.8 \pm 1.2 \mu\text{g/ml.}$ |
| 3. Teicoplanina: | $12.6 \pm 1 \mu\text{g/ml.}$ |
| 4. Trimetoprim: | $0.72 \pm 0.16 \mu\text{g/ml.}$ |

Los resultados del tratamiento del modelo experimental de endocarditis infecciosa por SAMS aparecen en la tabla R.37.

GRUPO	Nºvivos/ Nº total	Nivel Pico (µg/ml)	Nivel Valle (µg/ml)	Log 10 UFC/g Veg	Nº es
Control	0/10			9.74±0.81	0
Cloxacilina 200 mg/kg/tid IM	10/10	15.5±6.92	0.6±0.5	2.39±1.81 e	6
Vancomicina 25 mg/kg/bid IV	10/10	44.58±7.7	2.8±1.2	1.56±1.19 e	8
Teicoplanina 30 mg/kg/bid IM	11/12	59.16±10	12.6±1	5.49±2.78 e	3
TMP/SMZ 16.6 mg/kg/tidIM	1/10	2.96±0.41	0.7±0.1	9.33±0.41 n.s.	0

Tabla R.37. Resultados del modelo experimental de EI por *S. aureus* meticilin sensible (CMI Oxacilina = 0.25 µg/ml). (e= p< 0.05 respecto al grupo control).

El tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol fue absolutamente ineficaz y el número de UFC de estafilococos en las vegetaciones aórticas fue similar a las del grupo control que no recibió tratamiento antimicrobiano alguno. Todos los animales excepto uno del grupo de TMP/SMZ murieron antes de completar los tres días de tratamiento, teniendo una tasa de mortalidad similar a la del grupo control.

La cloxacilina y la vancomicina tuvieron una eficacia similar y las diferencias de ambas comparadas con el grupo de animales que no recibió tratamiento antimicrobiano fueron estadísticamente significativas. La teicoplanina, aunque también consiguió reducir de forma significativa el número de UFC de las vegetaciones respecto al grupo control, fue menos activa que la cloxacilina ($p < 0.05$) y que la vancomicina ($p < 0.05$).

Diez animales fueron excluidos del análisis debido a una muerte precoz durante el tratamiento. Uno era del grupo de teicoplanina y 9 del grupo de TMP/SMZ.

3.2. Resultados del Trimetoprim-Sulfametoxazol en el tratamiento de la endocarditis experimental por S. aureus meticilin resistente.

Las concentraciones séricas de los diferentes antibióticos empleados en los animales con endocarditis infecciosa fueron las siguientes:

A. Niveles séricos en el pico:

1. Vancomicina: 48.09 \pm 14 μ g/ml.
2. Teicoplanina: 53.40 \pm 12 μ g/ml.
3. Trimetoprim: 2.78 \pm 0.96 μ g/ml.

B. Niveles séricos en el valle:

1. Vancomicina: 1.4 \pm 0.7 μ g/ml.
2. Teicoplanina: 12.0 \pm 1.3 μ g/ml.
3. Trimetoprim: 0.70 \pm 0.38 μ g/ml.

Los resultados del tratamiento de la endocarditis experimental por S. aureus meticilin resistente figuran en la tabla R.38.

GRUPO	Nº vivos/ Nº total	Nivel Pico (µg/ml)	Nivel Valle (µg/ml)	Log 10 UFC/g Veg	Nº es
Control	0/12			10.1±0.81	0
Vancomicina 25 mg/kg/bid IV	13/14	48.09±14	1.4±0.7	3.14±1.65 *	10
Teicoplanina 30 mg/kg/bid IM	12/15	53.40±12	12±1.3	5.04±1.83 *	4
TMP/SMZ 16.6 mg/kg/tidIM	1/11	2.78±0.9	0.7±0.3	9.27±0.38 n.s.	0

Tabla R.38. Resultados del modelo experimental de EI por S. aureus meticilin resistente (CMI Oxacilina > 8 µg/ml) (*= $p < 0.001$ respecto al grupo control).

El número de UFC de estafilococos recuperado de las vegetaciones de los animales tratados con TMP/SMZ fue parecido al del grupo control, poniéndose de manifiesto la ineficacia de este antibiótico in vivo. Todos los animales excepto uno tratados con cotrimoxazol fallecieron antes de completar los 3 días de tratamiento antibiótico.

En los grupos tratados con vancomicina y teicoplanina el número de UFC obtenido de las vegetaciones fue significativamente inferior ($p < 0.05$) que el del grupo control. Sin embargo, la vancomicina fue más eficaz que la teicoplanina ($p < 0.01$).

El número de animales excluido del análisis debido a que murieron precozmente durante el tratamiento antibiótico fueron: uno en el grupo de vancomicina, tres en el de teicoplanina y diez en el de trimetoprim/sulfametoxazol.

3.3. Resultados del modelo experimental para comprobar la rapidez de eficacia de cloxacilina versus vancomicina en la EI por SAMS.

Los niveles séricos de antibiótico en los animales tratados fueron los siguientes:

A. Niveles séricos en el pico:

A.1. Animales tratados durante 24 horas:

1. Cloxacilina: $14.0 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$.
2. Vancomicina: $49.1 \pm 10.8 \mu\text{g/ml}$.

A.2. Animales tratados durante 48 horas:

1. Cloxacilina: $20.3 \pm 13.7 \mu\text{g/ml}$.
2. Vancomicina: $53.0 \pm 7.02 \mu\text{g/ml}$.

A.3. Animales tratados durante 72 horas:

1. Cloxacilina: $15.5 \pm 6.92 \mu\text{g/ml}$.
2. Vancomicina: $44.58 \pm 7.7 \mu\text{g/ml}$.

B. Niveles séricos en el valle:

B.1. Animales tratados durante 24 horas:

1. Cloxacilina: $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$.
2. Vancomicina: $5.7 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$.

B.2. Animales tratados durante 48 horas:

1. Cloxacilina: $0.5 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$.
2. Vancomicina: $5.4 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$.

B.3. Animales tratados durante 72 horas:

1. Cloxacilina: $0.5 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$.
2. Vancomicina: $2.8 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$.

Los resultados de las medias de los \log_{10} de las UFC/g de vegetación de los animales tratados durante 24 horas con ambos antibióticos aparecen en la tabla R.39.

GRUPO	Nº vivos/ Nº total	Nivel Pico ($\mu\text{g/ml}$)	Nivel Valle ($\mu\text{g/ml}$)	Log 10 UFC/g Veg	Nº es
Control	0/4			9.86 ± 0.81	0
Cloxacilina 200 mg/kg/tid IM	12/12	14.0 ± 3.1	0.2 ± 0.1	3.72 ± 2.57 e	5
Vancomicina 25 mg/kg/bid IV	13/14	49.1 ± 10.8	5.7 ± 1.3	6.22 ± 1.26 e	0

Tabla R.39. Resultados de la EI por *S. aureus* meticilin sensible en los animales tratados durante 24 horas. (e = $p < 0.05$ respecto al grupo control).

Ambos antibióticos, cloxacilina y vancomicina, fueron significativamente eficaces en reducir el número de UFC de estafilococos de las vegetaciones, comparándolos con los animales del grupo control que no recibieron tratamiento. Sin embargo la actividad de la cloxacilina fue muy superior a la de la vancomicina, alcanzando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Igualmente, el número de animales con vegetaciones estériles a las 24 horas de tratamiento con cloxacilina fue 5/12 en el grupo de cloxacilina y 0/14 en el de

vancomicina. Ningún animal de los tratados con cloxacilina falleció durante el experimento y tan sólo uno del grupo de vancomicina.

En la tabla R.40. figuran los resultados del tratamiento durante 48 horas de los animales con EI experimental por S. aureus meticilin sensible.

Control	0/6			9.66±0.81	0
Cloxacilina 200 mg/kg/tid IM	9/9	20.3±13.7	0.5±0.5	3.79±2.34 e	3
Vancomicina 25 mg/kg/tid IV	10/10	53.0±7.02	5.4±1.7	2.18±2.51 e	8

Tabla R.40. Resultados de la EI por S. aureus meticilin sensible en los animales tratados durante 48 horas. (e= p<0.05 respecto al grupo control).

El tratamiento con cloxacilina y vancomicina durante 48 horas fue similar con ambos antibióticos y muy eficaz en ambos casos. La vancomicina fue discretamente superior a la cloxacilina, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Ocho de los diez animales tratados con vancomicina tuvieron las vegetaciones estériles. Ninguno de los animales falleció durante el experimento.

En la tabla R.41. figuran los resultados del tratamiento durante 72 horas de los animales con EI experimental por S. aureus meticilin sensible.

Control	0/10			9.74±0.81	0
Cloxacilina 200 mg/kg/tid IM	10/10	15.5±6.92	0.5±0.5	2.39±1.81 e	6
Vancomicina 25 mg/kg/tid IV	10/10	44.58±7.7	2.8±1.3	1.56±1.19 e	8

Tabla R.41. Resultados de la EI por S. aureus meticilin sensible en los animales tratados durante 72 horas. (e= $p < 0.05$ respecto al grupo control).

Los resultados del tratamiento con cloxacilina y vancomicina durante 3 días son muy similares a los que se consiguen con 2 días de terapéutica. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos antimicrobianos. El número de animales con vegetaciones estériles fue de catorce, 6/10 del grupo de cloxacilina y 8/10 del grupo de vancomicina.

En resumen, la cloxacilina fue más rápidamente eficaz que la vancomicina en el tratamiento de la EI experimental por S. aureus meticilin sensible, siendo apreciable esta diferencia a las 24 horas de tratamiento. Cuando la administración de los antibióticos es más prolongada, 48 o 72 horas, la eficacia de ambos antimicrobianos es similar. La figura R.22. es una representación gráfica de los resultados de este experimento.

CLOXACILINA VERSUS VANCOMICINA IN VIVO S. AUREUS METICILIN SENSIBLE

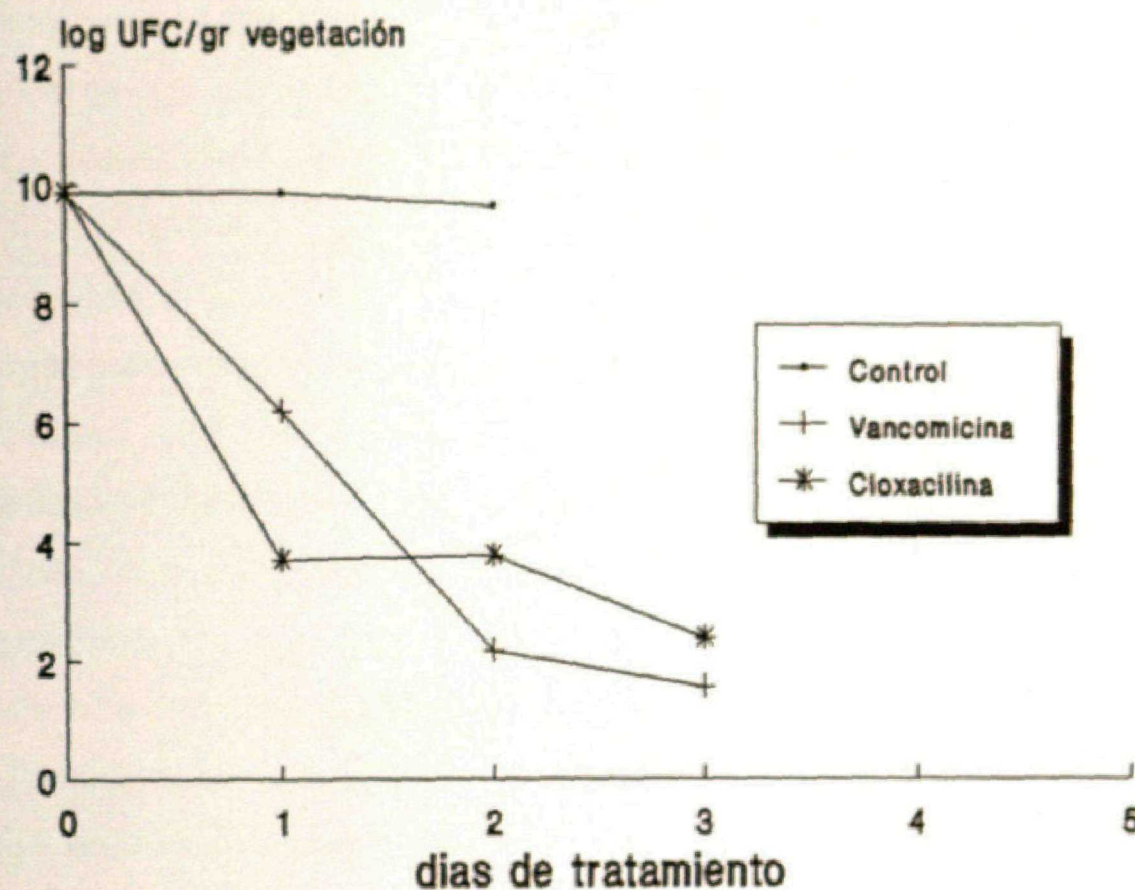


Figura R.22. Representación gráfica del resultado del tratamiento durante 1,2 y 3 días de la EI por SAMS.

DISCUSION.

1. DISCUSION DE LA SERIE CLINICA.

La endocarditis infecciosa por S. aureus es una de las infecciones que más atención ha requerido entre los investigadores médicos debido, fundamentalmente, a su elevada mortalidad. Su incidencia en la era preantibiótica era escasa (52); sin embargo, en la actualidad, ocupa el segundo lugar en frecuencia y representa entre el 25 y el 35 % de las endocarditis infecciosas (EI) (76-84). En nuestro entorno, de 205 pacientes revisados por Fernández Guerrero hasta el año 1984 en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, el organismo más frecuentemente aislado fue el Streptococcus viridans y en segundo lugar el Staphylococcus aureus. También comprobó que su frecuencia en los últimos cinco años era prácticamente similar a la de origen estreptocócico (218). La incidencia de endocarditis izquierda es menor en las últimas décadas y, por el contrario, la mayoría de las EI diagnosticadas recientemente son de localización derecha, principalmente sobre la válvula tricúspide. Evidentemente, la eclosión de la adicción a drogas por vía parenteral es el máximo responsable del incremento en la incidencia de esta infección en el corazón derecho (62-66,79,80,82,83,106-109), pero no el único; otros factores como son el aumento en la incidencia de bacteriemias nosocomiales (69-75), el desarrollo de la cirugía cardíaca y los recambios valvulares (67,68) son también responsables de una mayor incidencia.

La media de edad de los pacientes con EI por S. aureus en nuestros días es inferior que la de las décadas precendentes;

pero si excluimos los casos de endocarditis derecha la media de edad de los pacientes con EI izquierda es superior que en épocas previas. En nuestra serie, la media de edad de los pacientes con EI izquierda (43.7 años) fue significativamente superior a la de los casos con EI derecha (32.7 años). La relación varón:hembra en nuestra serie fue 3:1; similar a la referida por otros autores (56,82).

Prácticamente todos los casos de EI presentan los síntomas clásicos de fiebre elevada de varios días de evolución, escalofríos, malestar general, sudoración y dolores músculo-esqueléticos. La presencia de dolor torácico de características pleuríticas en el momento del diagnóstico, debido a la existencia de embolismo pulmonar, apareció en más del 60 % de los casos de EI derecha, y tan sólo en el 10% de las infecciones izquierdas. La presencia de disnea fue muy superior en la EI izquierda, siendo éste uno de los factores asociados con la mortalidad.

Entre los datos recogidos de la exploración física cabe destacar que la apreciación general y subjetiva del clínico en el momento del diagnóstico tiene una gran correlación con la evolución de la enfermedad, de tal manera que los pacientes que son diagnosticados tardíamente presentan gran deterioro del estado general y una peor evolución. Este hecho se pone de manifiesto tanto en las formas derechas como en las izquierdas, aunque en las primeras son pocas las veces en que el paciente está severamente comprometido. La presencia de soplos en el momento del diagnóstico se observó en el 70 y 55 % en las EI

izquierdas y derechas respectivamente; y en el 12 y 15 % de los casos el soplo apareció a lo largo de la evolución de la enfermedad. En nuestra serie la presencia de soplo en el momento del diagnóstico, o a lo largo de la enfermedad, no se ha correlacionado con la mortalidad; excepto en los pacientes con endocarditis protésica, donde la incidencia de soplos valvulares fue del 40 %, muy inferior a la de las no protésicas (79%), hecho que pudo influir en retrasar el diagnóstico y, por tanto, el tratamiento adecuado.

La presencia de estigmas cutáneos en nuestros pacientes con EI izquierda fue del 68 %, y en la mayoría de ellos estaban presentes en el momento del diagnóstico. En nuestra experiencia estos hallazgos no se han correlacionado con una mejor o peor evolución de la enfermedad.

De todos los estudios analíticos realizados los que mayor interés han tenido para valorar la evolución de los pacientes han sido los valores de la hemoglobina y la creatinina en el momento del diagnóstico. Para otros autores la presencia de hiperbilirrubinemia y una elevación de las transaminasas han sido datos ominosos (219), sin embargo nosotros no lo hemos observado. La incidencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en los pacientes diagnosticados a partir del año 1985, fue mucho más importante en los casos de EI derecha (86%) que en las EI izquierdas (41%) debido, fundamentalmente, a que la incidencia de drogadictos en el primer grupo es muy superior (72%) que en el segundo (20%). La evolución de los pacientes

infectados por el HIV en ambos grupos fue similar. Nahass et al en una revisión reciente han observado unos resultados similares a los nuestros (220).

Entre las pruebas complementarias o auxiliares para el diagnóstico y manejo de los pacientes con EI, en nuestra experiencia, la radiografía de tórax es muy importante ya que presenta alguna alteración en más del 70 % de los pacientes. En los casos de EI izquierda se aprecian signos de insuficiencia cardiaca y cardiomegalia en más del 40 % de los casos; estando este dato correlacionado con una mayor mortalidad; por lo que su observación puede ser muy importante para tomar nuevas actitudes terapéuticas. En los casos de EI derecha la alteración más frecuente, como cabía esperar, fue la presencia de tromboembolismo pulmonar. Este hallazgo, como en la experiencia de otros grupos, no se correlacionó con una peor o más tórpida evolución de la enfermedad (82,64,66).

En nuestra experiencia el ecocardiograma fue diagnóstico en más del 70 % de los casos, en ambos tipos de endocarditis izquierdas y derechas. La presencia de vegetaciones fue del 70 % y la de insuficiencia valvular del 82%. Otros autores han encontrado unas cifras similares (82,221-224). Nosotros, al igual que otros autores (222) no hemos podido correlacionar la presencia de vegetaciones o insuficiencia valvular con una mala evolución en los casos de EI, sin embargo los grupos de Bayer (223) y Robbins (224) sí lo han hecho, pero observaron que la fuerza de ésta asociación fue pequeña. En 5 pacientes de 6 con

EI izquierda protésica el ecocardiograma resultó normal, y este hecho pudo, junto a la ausencia de soplos, retrasar una adecuada acción terapéutica.

El desarrollo de insuficiencia renal en el curso de la endocarditis infecciosa es un signo de mal pronóstico, especialmente en las EI izquierdas (100). En nuestra experiencia este hecho también se ha puesto de manifiesto. Entre las complicaciones cardíacas, la insuficiencia cardíaca congestiva ha sido la más habitual en los paciente con EI izquierda, e igualmente se ha asociado con una elevada mortalidad. La frecuencia de complicaciones neurológicas publicada por otros autores está entorno al 35 % (225,226). Nosotros la hemos observado en el 26 % del total de los casos, y más concretamente en el 41 % de las izquierdas y en 7 % de las derechas. Las lesiones más frecuentes son las embolias e infartos cerebrales y tienen una estrecha relación con la mortalidad de estos pacientes.

El tratamiento de la EI por S. aureus es siempre difícil y controvertido, especialmente en las endocarditis izquierdas. Las preguntas clave son: ¿ cómo iniciar el tratamiento antimicrobiano más precozmente, es decir, como poder hacer un diagnóstico más precoz ?; ¿ qué régimen antibiótico es el más adecuado y durante cuánto tiempo ?; ¿ en qué pacientes y en qué momento está indicada la cirugía y el recambio valvular?. Aunque nuestro estudio dejaba a criterio del médico responsable la actitud terapéutica, sí podemos reflexionar sobre los datos encontrados

e intentar dar respuesta a alguna de estas cuestiones fundamentales.

La realización de un diagnóstico más precoz depende casi exclusivamente de que el clínico sospeche la presencia de esta enfermedad, habida cuenta de que se disponen de medios microbiológicos y ecocardiográficos auxiliares. La extracción rutinaria de hemocultivos en los pacientes febriles y una evaluación cuidadosa en los casos de bacteriemia estafilocócica son fundamentales para hacer un diagnóstico temprano.

El tratamiento antibiótico adecuado depende principalmente de la sensibilidad del organismo (sensible o resistente a la meticilina) y del lugar de la infección (izquierda o derecha). En la EI derecha por SAMS el fármaco de elección es la cloxacilina o similares. Un tema de controversia es si la adición de un segundo antibiótico, un aminoglucósido, aporta mejores resultados terapéuticos. Los estudios in vitro y en animales han demostrado un efecto sinérgico cuando se realiza el tratamiento combinado (144,145,184-188); sin embargo, en la experiencia clínica de otros autores, aunque la fiebre ha desaparecido más precozmente (109), la morbi-mortalidad ha sido similar que cuando se ha realizado el tratamiento con cloxacilina sólo (100,108). Incluso algunos han señalado que la presencia de insuficiencia renal es superior en los pacientes que recibieron tratamiento combinado (109). Una de las posibles ventajas del tratamiento combinado sería la de acortar el tratamiento antibiótico a dos semanas en los pacientes no complicados. Chambers et al obtuvieron curaciones en más del 95 % de las endocarditis

derechas tratadas durante 14 días (157). En nuestra experiencia la curación obtenida con tratamiento antibiótico simple o combinado fue similar, siendo la media del tratamiento de tres semanas y cuatro días en ambos grupos.

Para el tratamiento de la endocarditis derecha por SAMR disponemos en el momento actual de muy pocos fármacos. La vancomicina es el antibiótico más empleado, aunque algunos autores han comunicado fracasos terapéuticos, incluso cuando se asocia con rifampicina (227-228). Nosotros no hemos tratado ningún paciente de estas características.

En los pacientes con EI izquierda la infección es mucho más grave y difícil de curar, por lo que la mortalidad es muy superior y oscila entre el 20 y el 70 % (72,99-105). En los casos de infección por razas sensibles a la meticilina, el antibiótico de elección es la cloxacilina. Igualmente la adición de un segundo antibiótico no es claramente beneficiosa y tampoco lo ha sido en nuestra experiencia.

La presencia de insuficiencia cardíaca en los pacientes con EI izquierda está estrechamente relacionada con una evolución fatal, por lo que la indicación quirúrgica debe ser inmediata y urgente en estos casos (103,104,229). En nuestra serie la mortalidad de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente fue muy similar a la de los que no se operaron (entorno al 50 %), pero, es evidente, que éste segundo grupo fue el que menos complicaciones cardíacas tuvo. Las causas más

frecuentes de muerte en los pacientes con EI izquierda fueron la sepsis con fracaso multiorgánico, las complicaciones cerebrales y de la cirugía, y la insuficiencia cardíaca. Estos datos coinciden con los estudios necrópsicos realizados por Robinson (230) y Buchbinder (231).

Haciendo un análisis univariado de los factores asociados con la mortalidad en la endocarditis izquierda hemos observado que son los siguientes: 1) edad superior a 55 años; 2) presencia de hipotensión en el momento del diagnóstico; 3) hemoglobina inferior a 10 g%; 4) creatinina superior a 2 mg%; 5) presencia de complicaciones cardíacas, principalmente insuficiencia cardíaca; 6) presencia de fenómenos embólicos, fundamentalmente cerebrales; 7) hospitalización previa, y por tanto, posibilidad de infección nosocomial; y 8) alteración en el nivel de conciencia. Algunos de estos factores son similares a los encontrados por otros autores (100,232). En el análisis multivariado los factores que más influían en la mortalidad fueron sólo cuatro: 1) el valor de la hemoglobina; 2) el valor de la creatinina; 3) la presencia de complicaciones cardíacas; y 4) la presencia de embolismos, principalmente cerebrales. Otros factores como la edad y la hospitalización previa, aunque están relacionados con la evolución, su asociación no fue tan fuerte como la de estos cuatro factores en nuestra serie.

La mortalidad en los pacientes con endocarditis derecha fue baja (17,5%) y estuvo claramente asociada con la hospitalización por otra enfermedad de base, generalmente tumoral; con la

presencia de cateter venoso y con un diagnóstico no sospechado.

Finalmente, la mortalidad de las endocarditis protésicas fue muy elevada (60%), y en los casos en que no se realizó el recambio valvular fue del 100%. Nosotros, al igual que otros autores (67,233), pensamos que el recambio valvular precoz es fundamental para lograr la curación de esta infección.

2. DISCUSION DEL MODELO EXPERIMENTAL.

El tratamiento antimicrobiano de la endocarditis estafilocócica no ha variado excesivamente en los últimos años. Las penicilinas semisintéticas - cloxacilina, nafcilina, etc - asociadas o no a los aminoglucósidos son el tratamiento habitual de la endocarditis por S. aureus sensible a la meticilina, siendo la vancomicina, el antibiótico de elección en el caso de existir fenómenos alérgicos frente a los betalactámicos.

Sin embargo, para el tratamiento de la cada vez más frecuente endocarditis por S. aureus resistente a la meticilina, casi siempre se ha empleado la vancomicina como primer antibiótico, asociado en ocasiones a la rifampicina. Pero el abanico terapéutico disponible, aparte de la vancomicina, es extremadamente limitado. Algunos antibióticos con actividad in vitro como las quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, fleroxacina), teicoplanina, amoxicilina-clavulánico, imipenem-cilastatina y daptomicina, han sido ensayados en los modelos experimentales de endocarditis, obteniendo unos resultados similares a los de la vancomicina (146-148, 162, 163, 165, 181, 182, 198, 199, 201, 202).

Las sulfamidas comenzaron a emplearse en los años treinta y, a comienzos de los años sesenta, Bushby y Hitchings comprobaron que la asociación de trimetoprim y sulfametoxazol tenía un efecto sinérgico frente al crecimiento bacteriano (217). Ambos compuestos actúan inhibiendo la formación de folatos; el

sulfametoxazol inhibe la incorporación del PABA (ácido para-amino-benzoico) en el ácido tetrahidroptérico y el trimetoprim es un inhibidor de la dehidrofolato reductasa, de tal forma que impide la transformación del ácido dehidrofólico en ácido tetrahidrofólico; y en definitiva, impiden la formación de purinas y DNA (234,235). La actividad del trimetoprim frente a este enzima en las bacterias es muy superior que en los seres humanos.

El TMP/SMZ se ha empleado para el tratamiento de múltiples infecciones bacterianas y parasitarias, con unos resultados muy satisfactorios, a pesar de que en la actualidad han aparecido múltiples resistencias (205,236-238). La mayoría de las razas de S. aureus han sido, y continúan siendo, sensibles al TMP/SMZ. La aparición de las nuevas razas resistentes a la meticilina han renovado el interés de éste antibiótico en los últimos años, ya que la mayoría de estos microorganismos son sensibles in vitro al TMP/SMZ (239).

La experiencia en el tratamiento con TMP/SMZ de infecciones severas producidas por S. aureus es muy limitada. En una revisión de la literatura Quintiliani et al encontraron cuatro casos de meningitis por S. aureus curados con TMP/SMZ (207). En otro estudio Bajpai et al observaron que el TMP/SMZ era tan eficaz como la vancomicina en el tratamiento de infecciones graves osteo-articulares, incluidas las producidas por razas resistentes a la meticilina (240). Markowitz et al presentaron su experiencia en 1985, en el tratamiento de infecciones por SAMR (45 razas) con

TMP/SMZ y vancomicina, y observaron que los resultados obtenidos con ambos antibióticos eran similares; sin embargo en los casos de infecciones por organismos sensibles (56 razas), la vancomicina fue ligeramente más eficaz (241). Otros autores han presentado buenos resultados en el tratamiento de osteomielitis crónicas con éste antibiótico (242).

Son muy pocos los casos publicados en la literatura de endocarditis infecciosa que han recibido tratamiento con TMP/SMZ. En el año 1988 Street y Durack publicaron una exhaustiva revisión de la literatura y encontraron 62 casos. Tan sólo encontraron cinco casos de EI por S. aureus (206). Tres de los pacientes, uno de ellos infectado por SAMR, recibieron TMP/SMZ como único antibiótico, siendo eficaz en sólo uno de los casos (209,243-5). Otros casos de endocarditis con buena evolución fueron presentados por Markowitz (241). En definitiva la utilidad del TMP/SMZ en el tratamiento de infecciones graves por S. aureus sensible o resistente a la meticilina es controvertida.

Los estudios in vitro realizados con nuestras dos razas han demostrado que ambos organismos son sensibles al TMP/SMZ. Las CMI y CMB de la raza sensible eran $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$, y las de la raza resistente eran ≤ 0.06 y $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$ respectivamente. Las curvas de mortalidad empleando un inóculo $> 10^7$ UFC/ml también demostraron que el TMP/SMZ tenía una capacidad bactericida muy similar, a las 4 y a las 24 horas, a la de los otros antiestafilocócicos estudiados. Incluso, la eficacia a las 24 horas en la raza resistente fue discretamente superior a la

teicoplanina, aunque inferior a la vancomicina. Todos los estudios in vitro se realizaron empleando un medio escaso en ácido para-amino-benzoico y timidina, con el fin de no disminuir la eficacia del antibiótico (203).

Conforme a los estudios in vitro y a la experiencia clínica, cabría esperar que, en el modelo experimental de endocarditis, el TMP/SMZ tuviera también eficacia. Sin embargo, los resultados in vivo no han sido en absoluto satisfactorios. En el tratamiento de la endocarditis experimental producida por SAMS el TMP/SMZ fue completamente ineficaz, y el recuento de las colonias de S. aureus de las vegetaciones fue similar a las del grupo control; además, la mayoría de los animales fallecieron antes de completar los tres días de tratamiento. En el experimento realizado con la raza resistente a la meticilina los resultados fueron similares.

En la eficacia del TMP/SMZ existe una clara disparidad entre los resultados in vitro y los experimentos in vivo. Son varias las causas que pudieran explicar esta discordancia de resultados. En primer lugar, podría ser debido a que no se alcanzaran concentraciones suficientes del antibiótico en el suero para eliminar el microbio. En nuestro experimento los niveles de trimetoprim - la parte más activa frente a los S. aureus del compuesto - estaban más de cien veces por encima de los valores de la CMI; por lo que parece poco probable que sea ésta la causa. En segundo lugar, es posible que aún teniendo buenos niveles séricos, la penetración del antibiótico en el interior de la vegetación sea escasa o insuficiente para alcanzar

concentraciones bactericidas. Este aspecto no fue estudiado, pero el TMP/SMZ difunde bien por los tejidos y en ocasiones alcanza concentraciones superiores a las séricas (246), por lo que parece improbable que no actúe adecuadamente sobre los gérmenes de las vegetaciones. Una tercera explicación posible es que la presencia de folatos o timidina externos, presentes en el torrente circulatorio de los animales, disminuya la capacidad bacteriostática y bactericida del antimicrobiano; como ocurre cuando aparecen trazas de timidina o PABA en los estudios in vitro (203). Sin embargo, los estudios de Bushby, Hitchings y Darrell pusieron de manifiesto que este fenómeno sólo aparece en los casos de infecciones por Streptococcus faecalis, un organismo que emplea los folatos externos (217). Por otra parte Gentry et al observaron que la timidina, al menos en el hamster, se degrada muy rápidamente in vivo (247). Finalmente, existe otra causa, que en nuestra opinión es la más plausible para justificar la escasa actividad in vivo del TMP/SMZ, que sería el efecto inóculo. Los estudios preliminares de Bushby y Hitchings demostraron que cuanto mayor era el inóculo de los S. aureus mayor eran los valores de la CMI (203). Nuestros estudios de mortalidad in vitro, empleando un inóculo alto, entorno 10^7 , demuestran que el TMP/SMZ sigue siendo eficaz a una concentración de 5/25 $\mu\text{g/ml}$ de trimetoprim y sulfametoxazol respectivamente. Sin embargo, el número de microorganismos encontrados en las vegetaciones de los animales tras 24 horas de infección es superior a 10^9 UFC/g de vegetación. Cabe por tanto especular que el TMP/SMZ es ineficaz cuando la concentración de microbios es tan elevada como la que se encuentra en el modelo experimental de endocarditis (135).

Este hecho podría justificar que el TMP/SMZ resultara eficaz en el tratamiento de infecciones leves por S. aureus, que no tuvieran un riesgo inmediato de muerte, como pueden ser las infecciones osteoarticulares crónicas (240-242), y no en infecciones que comprometen rápidamente la vida, como son las endocarditis. Markowitz et al en un reciente estudio prospectivo del tratamiento de bacteriemias por S. aureus en drogadictos, han observado que el TMP-SMZ, aunque es menos eficaz que la vancomicina, tiene un índice de curación del 86 % (251). Sin embargo, en el estudio no se han incluido pacientes con EI izquierda, y de los 11 casos de EI derecha, en 4 casos con infección por SAMS no se observó respuesta. En general, la EI derecha tiene muy buena evolución y en los estudios en animales esta infección tiende a la autocuración sin tratamiento antibiótico. Los resultados de este trabajo sugieren que el TMP-SMZ puede ser una segunda alternativa terapéutica en infecciones no graves por SAMR, pero en ningún caso pueden extrapolarse estos resultados a infecciones del aparato valvular izquierdo.

Otro de los antibióticos analizados en el tratamiento de la endocarditis experimental fue la teicoplanina. Su actividad in vitro frente al SAMS fue similar a la de la cloxacilina y a la de la vancomicina. Sin embargo, en los estudios in vivo su eficacia fue notoriamente inferior que la de estos antibióticos. Otros autores han encontrado que la eficacia de la teicoplanina, administrada a dosis que oscilan entre 4 y 20 mg/kg cada 12 o 24 horas, es similar a la de la vancomicina (151). En el tratamiento con teicoplanina de la EI experimental se ha indicado

que la concentración del antibiótico en el valle es de mayor importancia que la concentración en el pico (248), y, por otra parte, los estudios en humanos sugieren que al menos se deben alcanzar unas concentraciones de teicoplanina séricas en el pico entorno a 40 $\mu\text{g/ml}$ (249). Nuestros animales fueron tratados con dosis altas de teicoplanina intramuscular (30 mg/kg/12 horas) y los niveles alcanzados en el pico fueron de $59 \pm 10 \mu\text{g/ml}$, y en el valle fueron superiores a 50 veces la CMI, por lo que la concentración del antibiótico fue adecuada durante todo el experimento. Sin embargo, los resultados no fueron tan satisfactorios como los señalados por otros autores que han empleado dosis inferiores (151). Nosotros hemos observado que la eficacia de la teicoplanina en los animales es variable y alguno de ellos ha fallecido durante el tratamiento antibiótico, hecho que no ha ocurrido en ninguno de los animales tratados con cloxacilina o vancomicina. Estos hallazgos experimentales y algunos fracasos terapéuticos que hemos observado en pacientes drogadictos tratados con teicoplanina intramuscular nos han obligado a relegar este antibiótico a un segundo plano en el tratamiento de la EI por S. aureus sensible a la meticilina (252), a pesar de que otros autores han obtenido buenos resultados terapéuticos (158,160).

La eficacia de la teicoplanina frente al S. aureus meticilin resistente es muy similar a la que presenta frente a las razas sensibles. En los estudios in vitro, empleando dosis de 15 $\mu\text{g/ml}$, la teicoplanina es tan eficaz como la vancomicina; sin embargo, en el modelo experimental su eficacia es claramente

inferior, habiendo observado "exitus" durante el tratamiento antibiótico. Por tanto creemos que la teicoplanina es un antibiótico que ofrece una escasa aportación en el tratamiento de la EI por SAMR.

El tratamiento recomendado por la mayoría de las autoridades para la EI por S. aureus sensible a la meticilina es cloxacilina o nafcilina asociada a un aminoglucósido los primeros días del tratamiento. El fármaco de elección en los casos de hipersensibilidad a los betalactámicos es la vancomicina (184); sin embargo, los estudios tanto in vitro como in vivo, así como la experiencia clínica sugieren que la eficacia de la vancomicina frente a este germen es inferior a la de la cloxacilina. Small y Chambers en 1990 revisaron la evolución clínica de 13 pacientes adictos a drogas por vía parenteral con endocarditis por S. aureus. De ellos 11 estaban infectados por razas sensibles a la meticilina. Casi el 50% de éstos (5 casos) tuvieron una mala respuesta al tratamiento con vancomicina, entendiendo como tal la recidiva de la infección (2 casos), la persistencia de bacteriemia irruptiva (2 casos) y la presencia de gérmenes en la válvula de un paciente que tuvo que ser intervenido por tener fiebre mantenida. Tres de estos cinco pacientes tenían infección valvular derecha, cuyo pronóstico es muy bueno; y dos casos tenían endocarditis izquierda. Los dos pacientes con EI por SAMR evolucionaron favorablemente (152). Otros autores han publicado fracasos similares con la vancomicina; Geraci y Wilson observaron un 42% de fracasos de la vancomicina como único antibiótico en el tratamiento de 12 pacientes con EI izquierda (153), y este

hecho ha sido comunicado por otros muchos autores (116,117,154,155,193); incluso cuando se ha asociado la rifampicina (228).

En nuestros estudios in vitro la vancomicina y la cloxacilina tuvieron una actividad bactericida muy parecida a las 4 y las 24 horas frente al SAMS, empleando dosis equivalentes a las alcanzadas en el suero de los pacientes. También estudiamos in vitro la posibilidad de que existiera un efecto paradójico (Eagle) (250) con la cloxacilina o la vancomicina, pero no observamos dicho efecto en ninguno de los dos antibióticos.

Los estudios en animales fueron más concluyentes y demostraron que la cloxacilina es significativamente más eficaz que la vancomicina en la reducción del número de UFC de S. aureus de las vegetaciones a las 24 horas de haber iniciado el tratamiento antibiótico; sin embargo los efectos se igualaban a partir de las 48 horas de haber comenzado el tratamiento. Este hecho podría justificar, en parte, los fracasos en el tratamiento con vancomicina de algunos de los pacientes con EI y pone de manifiesto que la cloxacilina es más rápidamente bactericida in vivo que la vancomicina. Por ello, en los casos de EI por S. aureus sensible a la meticilina se debe asegurar con precisión si existe o no hipersensibilidad a los betalactámicos, ya que el tratamiento con vancomicina puede fracasar en algunas ocasiones, incluso cuando se asocia otro antibiótico como la rifampicina. Son precisos estudios más amplios y prospectivos realizados en pacientes para determinar fehacientemente el valor de la

vancomicina en el tratamiento de la endocarditis infecciosa por razas de S. aureus sensible a la meticilina.

A. CONCLUSIONES DE LA SERIE DE ESTUDIOS

1. La frecuencia de la EI por *S. aureus* ha disminuido progresivamente en los últimos 10 años, pasando de ser la causa principal de las infecciones de la EI a ser la causa de las infecciones de la EI.
2. La EI por *S. aureus* produce una enfermedad claramente distinta a la EI por *S. pneumoniae* y la *E. coli*.
3. La EI derecha por *S. aureus* es una entidad en sí misma, que comienza después de una infección por *S. aureus* y tiene una evolución diferente a la de la EI por *S. pneumoniae* y la *E. coli* con un antibiótico adecuado.
4. La EI izquierda por *S. aureus* es una entidad en sí misma, que comienza después de una infección por *S. aureus* y tiene una evolución diferente a la de la EI por *S. pneumoniae* y la *E. coli* con un antibiótico adecuado.
5. Las EI derecha e izquierda incluyen los síndromes generales de infección, como fiebre, escalofríos, sudoración, etc., y los síntomas, como dolor pleurítico, es frecuente en la EI derecha y la presencia de signos locales cutáneos y pulmonares. El **CONCLUSIONES.** El diagnóstico de la EI se basa en:

A. CONCLUSIONES DE LA SERIE CLINICA.

1. La frecuencia de la EI por S. aureus ha aumentado progresivamente en los últimos 20 años, fundamentalmente a expensas de la EI derecha.
2. La EI por S. aureus incluye dos enfermedades claramente distintas: la EI derecha y la EI izquierda.
3. La EI derecha por S. aureus es más habitual en varones jóvenes que consumen drogas por vía parenteral y tiene una evolución excelente si se instaura el tratamiento antibiótico adecuado.
4. La EI izquierda por S. aureus es más frecuente en varones de mediana edad con antecedentes de valvulopatía previa y en la mitad de los casos tiene una evolución fatal.
5. Las EI derecha e izquierda comparten los síntomas generales de infección aguda - fiebre, escalofríos, sudoración, etc. -; sin embargo, el dolor pleurítico es frecuente en la EI derecha; y la presencia de disnea, lesiones cutáneas y manifestaciones del sistema nervioso central son típicos de la EI izquierda.

6. El ecocardiograma permite confirmar el diagnóstico en más de la mitad de los casos, siendo su rentabilidad similar en la EI derecha que en la EI izquierda. Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico de la EI protésica es muy limitada.
7. La bacteriemia de brecha se detecta en el 15 % de los pacientes con EI por S. aureus. En nuestra serie, no es un factor relacionado con una peor evolución.
8. Las complicaciones más frecuentes de la EI derecha por S. aureus son el tromboembolismo pulmonar séptico y la insuficiencia renal.
9. Las complicaciones más frecuentes de la EI izquierda por S. aureus son los embolismos cerebrales, la insuficiencia cardiaca y la insuficiencia renal.
10. La EI derecha por S. aureus se cura en más del 80% de los casos. El tratamiento antibiótico simple o combinado tiene una eficacia similar. El tratamiento quirúrgico es, habitualmente, innecesario.

11. La EI izquierda por S. aureus se cura en el 50% de los casos. El tratamiento antibiótico simple o combinado tiene una eficacia similar. El tratamiento quirúrgico debe indicarse precozmente en los pacientes con síntomas y signos clínicos de insuficiencia cardíaca. La endocarditis protésica por S. aureus debería considerarse una indicación quirúrgica.
12. La sepsis con fracaso multiorgánico es la causa última de muerte más frecuente en los pacientes con EI derecha por S. aureus.
13. La sepsis con fracaso multiorgánico, las complicaciones cerebrales, las complicaciones quirúrgicas y la insuficiencia cardíaca, son las causas últimas de muerte más frecuentes en los pacientes con EI izquierda por S. aureus.
14. Los factores relacionados con la mortalidad en los pacientes con EI derecha por S. aureus son la hospitalización con mantenimiento de un acceso venoso, la edad avanzada y un diagnóstico tardío.
15. Los factores relacionados con la mortalidad en los pacientes con EI izquierda por S. aureus son la presencia de anemia, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y embolismo cerebral.

16. La infección por el HIV no modifica la evolución de la EI por S. aureus.

1. El tratamiento con rifampicina y cloxacilina en el tratamiento de la endocarditis aguda causada por S. aureus sensible, por lo que se opta por el tratamiento con esta combinación de antibióticos.

2. El tratamiento con rifampicina y cloxacilina en el tratamiento de la endocarditis aguda causada por S. aureus resistente a la penicilina, por lo que se opta por el tratamiento humano por esta combinación de antibióticos.

3. La telavancina es un nuevo antibiótico de acción rápida en el tratamiento de la endocarditis aguda causada por S. aureus sensible y resistente a la penicilina.

4. La cloxacilina es un antibiótico de acción rápida en el tratamiento de la endocarditis aguda causada por S. aureus sensible y resistente a la penicilina.

B. CONCLUSIONES DEL MODELO EXPERIMENTAL.

1. El trimetoprim-sulfametoxazol es ineficaz en el tratamiento de la endocarditis experimental por S. aureus meticilin sensible; por lo que su empleo en EI humanas por este germen carece de fundamento.
2. El trimetoprim-sulfametoxazol es ineficaz en el tratamiento de la endocarditis experimental por S. aureus resistente a la meticilina; por lo que su empleo en EI humanas por este germen carece de fundamento.
3. La teicoplanina es menos eficaz que la vancomicina en el tratamiento de la endocarditis experimental por S. aureus sensible y resistente a la meticilina.
4. La cloxacilina es más rápidamente bactericida que la vancomicina en el tratamiento de la endocarditis experimental por S. aureus sensible a la meticilina, por lo que debe ser el fármaco de elección en ésta infección.

1. Reckhowmann, W. 1891. *Die Krankheiten der Pferde*. Berlin: Springer.
2. Klebs E. Beiträge zur Kenntnis der Krankheiten der Pferde. Leipzig: Vogel, 1891.
3. Hunter C. Zur Ätiologie der Krankheiten der Pferde. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1891.
4. Billroth T. Untersuchungen über die Krankheiten der Pferde. Leipzig: C. F. Neumann, 1891.
5. Pasteur L. De l'étiologie des maladies des chevaux. Annales de l'Institut Pasteur, 1891.
6. Ogston A. Über die Krankheiten der Pferde. Leipzig: C. F. Neumann, 1891.
7. Ogston A. Untersuchungen über die Krankheiten der Pferde. Leipzig: C. F. Neumann, 1891.
8. Rosenbach F. J. Die Krankheiten der Pferde. Leipzig: C. F. Neumann, 1891.
9. Berger's Manual of Equine Medicine. 1891.

BIBLIOGRAFIA.

1. Recklinghausen ND. 1871. Quoted W von Lingelsheim. Ätiologie und therapie der Staphylokokke ninfectinen. Urban and Schwarzenberg, Berlin, 1900.
2. Klebs E. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Schusswunde, Vogel, Leipzig; 1872, pp:104-122.
3. Hueter C. Zur Ätiologie und therapie der metastasirenden Pyämie. Deut Z Clir 1872;1:91-125.
4. Billroth T. Untersuchungen über die vegetations-formen von Coccobacteria septica. Reimer, Berlin, 1874.
5. Pasteur L. De l'extension de la théorie des germes à l'étiologie de quelques maladies communes. Compt rend 1880;90:1033-1044.
6. Ogston A. Über Abscesse. Arch Klin Chir 1880;25:588-600.
7. Ogston A. Micrococcus poisoning. J Anat (London) 1882;17:24-58.
8. Rosenbach FJ. Mikroorganismen bei den wundinfectionskrankheiten des menschen; JF Bergmann, Weisbaden, 1884.
9. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Williams & Wilkins ed. 1986.

10. Kloos WE, Jorgensen JH. Staphylococci. En Lennette EH, Manual of Clinical Microbiology, fourth edition. American Society for Microbiology. Washington DC, 1985; 15:143-153.
11. Kaplan MH, Tenenbaum MJ. Staphylococcus aureus: cellular biology and clinical application. Am J Med 1982;72:248-258.
12. Knox KW, Wicken AJ. Immunological properties fo theicoic acids. Bacteriol Rev 1973;37:215-257.
13. Aly R, Shinefield HR, Litz C, Maibach HI. Role of teichoic acid in the binding of Staphylococcus aureus to nasal epithelial cells. J Infect Dis 1980;141:463-465.
14. Forsgren A, Sjogmist J. "Protein A" from Staphylococcus aureus.I. Pseudoimmune reaction with human globulin. J Immunol 1966;97:822-827.
15. Hawiger J, Timmons S, Strong DD, et al. Identification of a region of human fibrinogen interacting with staphylococcal clumping factor. Biochemistry 1982;21:1407-1413.
16. Mandell GL. Catalase, superoxide dismutase, and virulence of Staphylococcus aureus. In vitro and in vivo studies with emphasis on staphylococcal leukocyte interaction. J Clin Invest 1975;55:561-566.

17. Rogolsky M. Nonenteric toxins of *Staphylococcus aureus*.
Microbiol Rev 1979;43:320-360.
18. Schlienert PM, Shands KN, Dan BB, et al. Identification and characterization of an exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic-shock syndrome. J Infect Dis 1981;143:509-516.
19. Bergdoll MS, Crass B, Reiser RF, et al. A new staphylococcal enterotoxin, enterotoxin F, associated with toxic-shock syndrome. *Staphylococcus aureus* isolates. Lancet 1981;i:1017-1021.
20. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br J Exp Pathol 1929;10:226.
21. Chain EB. The development of bacterial chemotherapy. Antibiot Chemother 1954;4:215-241.
22. Spink WW, Ferris V. Quantitative action of penicillin inhibitor from penicillin-resistant strains of staphylococci. Science, 1945;102:221.
23. Batchelor FR, Doyle FP, Nayler JH, Rolinson GN. Synthesis of Penicillin: 6-Aminopenicillanic Acid in Penicillin Fermentations. Nature 1959;183:257-258.

24. Brown DM, Acred P. Chemotherapeutic studies o a new antibiotic-BRL.1241. Lancet 1960,ii:568-569.
25. Stewart GT, Nixon HH, Coles HMT, et al. Report on clinical use of BRL 1241 in children with staphylococcal and streptococcal infections. Brit Med J 1960;2:703-706.
26. Thompson REM, Harding JW, Simon RD. Sensitivity of Staphylococcus pyogenes to benzylpenicillin and BRL 1241. Brit Med J 1960;2:708-709.
27. Jevons MP. "Celbenin" - resistant Staphylococci. Brit Med J 1961;1:124-125.
28. Barber M. Methicillin-resistant staphylococci. J Clin Path 1961;14:385-393.
29. Rolinson GN. [Letter] Brit Med J 1961;1:125-126.
30. Knox R. [Letter] Brit Med J 1961;1:126.
31. Parker MT, Hewitt JH. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus. Lancet 1970;i:800-804.
32. Haley RW, Hightower AW, Khabbaz RF, et al. The emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in United States hospitals: possible role of the house staff-patient transfer circuit. Ann Intern Med 1982;97:297-308.

33. Kayser FH. Methicillin-resistant staphylococci: 1965-1975. Lancet 1975;2:650-652.
34. Schaeffler S, Perry W, Jones D, et al. Emergence of gentamicin and methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains in New York City Hospitals. J Clin Microbiol 1981;13:754-759.
35. Centers for Disease Control. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus - United States. Morbid Mortal Weekly Rep 1981;30:140-147.
36. Boyce JM. Nosocomial staphylococcal infections. Ann Intern Med 1981;95:241-242.
37. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel P. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Ann Intern Med 1982;97:309-317.
38. Peacock JE, Frederic JM; Wenzel P. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: introduction and spread within a hospital. Ann Intern Med 1982;97:526-532.
39. Saravolatz LK, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a new source for nosocomial outbreaks. Ann Intern Med 1982;97:325-329.

40. Locksley RM, Cohen ML, Quinn TC, et al. Multiple antibiotic-resistant Staphylococcus aureus: introduction, transmission, and evolution of nosocomial infection. Ann Intern Med 1982;97:317-324.
41. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. Rev Infect Dis 1986;8:374-396.
42. Luria SE. A test for penicillin sensitivity and resistance in Staphylococcus. Proc Soc Exp Biol Med 1946;61:46-51.
43. Sabath LD. Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics in strains of Staphylococcus aureus. Ann Intern Med 1982;97:339-344.
44. Zygmunt DJ, Stratton CW, Kernodle DS. Characterization of four β -lactamases produced by Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:440-445.
45. Lacey RW. Antibiotic resistance plasmids of Staphylococcus aureus and their clinical importance. Bacteriol Rev 1975;39:1-.
46. Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: genetics and mechanisms of resistance. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:991-994.

47. Gustafson JE, Berger-Bachi B, Strassle A, Wilkinson B. Autolysis of methicillin-resistant and -susceptible Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:566-572.
48. Chambers HF, Archer G, Matsuhashi M. Low-level methicillin resistance in strains of Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:424-428.
49. Tokue Y, Shoji S, Satoh K, Watanabe A, Motomiya M. Comparison of a polymerase chain reaction assay and a conventional microbiologic method for detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:6-9.
50. Sabath LD, Wheeler N, Laverdiere M, Blazevic D, Wilkinson BJ. A new type of penicillin resistance of Staphylococcus aureus. Lancet 1977;1:443-447.
51. Bradley HE, Wetmur JG, Hodes DS. Tolerance in Staphylococcus aureus: evidence for bacteriophage role. J Infect Dis 1980;141:233-237.
52. Thayer WS. Bacterial or infective endocarditis. Edinburgh Med J 1931;38:237-265 y 307-334.
53. Skinner D, Keefer CS. Significance of bacteriemia caused by Staphylococcus aureus. A study of 122 cases and review of

- the literature concerned with experimental infection in animals. Arch Intern Med 1941;68:851-875.
54. Findland M, Barnes MW. Changing etiology of bacterial endocarditis in the antibacterial era: experiences at the Boston City Hospital 1933-1965. Ann Intern Med 1970;72:341-348.
55. Wilson R, Hamburger M. Fifteen years' experience with staphylococcus septicemia in a large city hospital. Analysis of fifty-five cases in the Cincinnati General Hospital 1940-1954. Am J Med 1957;March:437-457.
56. Dowling HF, Lepper M, Caldwell ER, Spies HW. Staphylococcal endocarditis: an analysis of 25 cases treated with antibiotics, together with a review of the recent literature. Medicine 1952;31:155-176.
57. Meads M, Harris HW, Findland M. The treatment of bacterial endocarditis with penicillin. N Engl J Med 1945;232:463-474.
58. Glaser RJ, Smith RO, Hartford CG, Wood WB. The treatment of bacterial endocarditis with penicillin. J Lab & Clin Med 1946;31:291-312.
59. Levinson DC, Griffith GC, Pearson HE. Increasing bacterial resistance to the antibiotics. Circulation 1950;2:668-675.

60. Zeller WW, Hirsh HL, Dowling HF; Hussey HH, Robinson JA. The treatment of bacterial endocarditis with penicillin and streptomycin. Med Ann Dist Col 1948;17:21-32.
61. Watanakunakorn C, Tan JS, Phair JP. Some silent features of Staphylococcus aureus endocarditis. Am J Med 1973;54:473-481.
62. Ramsey RG, Gunnar RM, Tobin JR Jr. Endocarditis in the drug addict. Am J Cardiol 1970;25:608-618.
63. Cherubin CE, Baden M, Kavalier F, et al. Infective endocarditis in narcotic addicts. Ann Intern Med 1968;69:1091-1098.
64. Banks T, Fletcher R, Ali N. Infective endocarditis in drug addicts. Am J Med 1973;55:444-451.
65. Dreyer NP, Fields BN. Heroin-associated infective endocarditis. Ann Intern Med 1973;78:699-702.
66. Tuazon CU, Cardella TA, Sheagren JN. Staphylococcal endocarditis in drug users. Clinical and microbiological aspects. Arch Intern Med 1975;135:1555-1561.
67. Wilson WR, Jaumni PM, Danielson GK et al. Prosthetic endocarditis. Ann Intern Med 1975;82:751-756.

68. Arnett EN, Roberts WC. Prosthetic valve endocarditis. Clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison of observation in 74 necropsy patients with active infective endocarditis involving natural left-sided cardiac valves. Am J Cardiol 1976;38:281-292.
69. Watanakunakorn C, Baird IM. Staphylococcus aureus bacteriemia and endocarditis associated with a removable infected intravenous device. Am J Med 1977;63:253-256.
70. Nolan CM, Beaty HN. Staphylococcus aureus bacteriemia. Current clinical patterns. Am J Med 1976;60:495-500.
71. Bayer AS. Staphylococcal bacteriemia and endocarditis. State of the art. Arch Intern Med 1982;142:1169-1177.
72. Mirimanoff RO, Glauser MP. Endocarditis during Staphylococcus aureus septicemia in a population of non-drug addicts. Arch Intern Med 1982;142:1311-1313.
73. Bayer AS, Lam K, Ginzton L, et al. Staphylococcus aureus bacteriemia. Clinical, serologic and echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. Arch Intern Med 1987;147:457-462.
74. Mylotte JM, McDermott C, Spooner JA. Prospective study of 114 consecutive episodes of Staphylococcus aureus bacteriemia. Rev Infect Dis 1987;9:891-907.

75. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Hospital-acquired infective endocarditis. Arch Intern Med 1988;148:1601-1603.
76. Thompson RL. Staphylococcal infective endocarditis. Mayo Clinic Proc 1982;57:106-114.
77. Frimodt-Moller W, Espersen F, Gutschik E, Rosendal K, Jessen O. Staphylococcus aureus endocarditis in Denmark. Scand J Infect Dis 1983; Suppl 41:30-35.
78. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA with the National Collaborative Endocarditis Study Group. Staphylococcus aureus endocarditis: clinical manifestations in addicts and nonaddicts. Medicine 1983;62:170-177.
79. Young SE. Aetiology and epidemiology of infective endocarditis in England and Wales. J Antimicrob Chemother 1987;20, Suppl A,:7-14.
80. Verdejo C, Fernández Guerrero ML, Catrillo JM, et al. Endocarditis por Staphylococcus aureus en adictos y no adictos: un mismo microbio para dos enfermedades distintas. Rev Clín Esp 1989;185:123-127.
81. Steckelberg JM, Melton LJ, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. Am J Med 1990;88:582-588.

82. Ribera E, Martínez-Costa X, Tornos P, et al. Endocarditis infecciosa en drogadictos: estudio de 71 casos. Med Clin (Barc) 1990;95:5-9.
83. Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, Pape LA, Cheeseman SH. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Arch Intern Med 1990;150:1305-1309.
84. Awadallah SM, Kavey R-EW, Byrum CJ, Smith FC, Kveselis DA, Blackman MS. The changing pattern of infective endocarditis in childhood. Am J Cardiol 1991;68:90-94.
85. Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of infective endocarditis. In: Sande MA, Kaye D, Root RK, eds. Endocarditis v. 1. Contemporary Issues in Infectious Diseases. London: Churchill Livingstone; 1984:1-32.
86. Freedman LR. The pathogenesis of infective endocarditis. J Antimicrob Chemother 1987;20 Suppl A:1-6.
87. Ferguson DJP, McColm AA, Ryan DM, Acred P. Experimental staphylococcal endocarditis and aortitis. Morphology of the initial colonization. Virchows Arch A 1986;410:43-48.
88. Baddour LM, Christensen GD, Lowrance JH, Simpson WA. Pathogenesis of experimental endocarditis. Rev Infect Dis 1989;11:452-463.

89. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. En: Mandell. 1991;61:670-705.
90. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, et al. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. J Clin Invest 1975;56:1364-.
91. Scheld WM, Strunk RW, Balian G, et al. Microbial adhesion to fibronectin in vitro correlates with production of endocarditis in rabbits. Proc Soc Exp Biol Med 1985;180:474-482.
92. Becker RC, DiBello PM, Lucas FV. Bacterial tissue tropism: an in vitro model for infective endocarditis. Cardiovasc Res 1987;21:813-820.
93. Hamill RJ. Role of fibronectin in infective endocarditis. Rev Infect Dis 1987;9 Suppl 4:S360-S371.
94. Johnson CM, Hancock GA, Goulin GD. Specific binding of Staphylococcus aureus to cultured porcine cardiac valvular endothelial cells. J Lab Clin Med 1988;112:16-22.
95. Campbell KM, Johnson CM. Identification of Staphylococcus aureus binding proteins on isolated porcine cardiac valve cells. J Lab Clin Med 1990;115:217-223.

96. Hamill RJ, Vann JM, Proctor RA. Phagocytosis of Staphylococcus aureus by cultured bovine aortic endothelial cells: model for postadherence events in endovascular infections. Infect Immun 1986;54:833-836.
97. Drake TA, Pang M. Staphylococcus aureus induces factor expression in cultured human cardiac valve endothelium. J Infect Dis 1988;157:749-756.
98. Phair JP, Tan JS, Watanakunakorn C. Staphylococcus aureus endocarditis. J Lab Clin Med 1971;78:984-985.
99. Shah M, Watanakunakorn C. Changing patterns of Staphylococcus aureus bacteriemia. Am J Med Sci 1978;278:115-121.
100. Watanakunakorn C, Baird IM. Prognostic factors in Staphylococcus aureus endocarditis and results of therapy with a penicillin and gentamicin. Am J Med Sci 1977;273:133-139.
101. Arbulu A, Asfaw I. Management of infective endocarditis: seventeen years' experience. Ann Thorac Surg 1987;43:144-149.
102. Frimodt-Moller N, Espersen F, Rosdhal VT. Antibiotic treatment of Staphylococcus aureus endocarditis. A review of 119 cases. Acta Med Scand 1987;222:175-182.

103. Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, Dismukes WE. Treatment of infective endocarditis: a 10-year comparative analysis. *Circulation* 1978;58:589-597.
104. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Washington JA, Jaumin PR, Geraci JE. Valve replacement in patients with active infective endocarditis. *Circulation* 1978;58:585-588.
105. Costa RH, Melo DM, van Berg L, et al. Surgical treatment of active valvular infective endocarditis. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1988;22:43-45.
106. El-Khatib MR, Wilson FM, Lerner AM. Characteristics of bacterial endocarditis in heroin addicts in Detroit. *Am J Med Sci* 1976;271:197-201.
107. Lange M, Salaki JS, Middleton JR, et al. Infective endocarditis in heroin addicts: epidemiological observations and some unusual cases. *Am Heart J* 1978;96:144-152.
108. Abrams B, Sklaver A, Hoffman T, Greenman R. Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. *Ann Intern Med* 1979;90:789-791.
109. Korzeniowski O, Sande MA and the National Collaborative Endocarditis Study Group. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted

to parenteral drugs and nonaddicts. Ann Intern Med 1982;97:496-503.

110. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. J Infect Dis 1990;162:967-970.

111. Wenzel RP. The emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Ann Intern Med 1982;97:440-441.

112. Watanakunakorn C. Treatment of infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Ann Intern Med 1982;97:376-378.

113. Sorrell TC, Packham DR, Shanker S, Foldes M, Munro R. Vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Ann Intern Med 1982;97:344-350.

114. Levine DP, Cushing RD, Hui J, Brown WJ. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis in the Detroit Medical Center. Ann Intern Med 1982;97:330-338.

115. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Intern Med 1991;115:674-680.

116. Gopal V, Bisno AL, Silverblatt FJ. Failure of vancomycin treatment in Staphylococcus aureus endocarditis. JAMA 1976;236:1604-1606.
117. Faville RJ, Zaske DE, Kaplan EL, Crossley K, Sabath LD, Quie PG. Staphylococcus aureus endocarditis. Combined therapy with vancomycin and rifampin. JAMA 1978;240:1963-1965.
118. Denny AE, Peterson LR, Gerding DN, Hall WH. Serious staphylococcal infections with strains tolerant to bactericidal antibiotics. Arch Intern Med 1979;139:1026-1031.
119. Rajashekaraiah KR, Rice T, Rao VS, Marsh D, Ramakrishna B, Kallick ChA. Clinical significance of tolerant strains of Staphylococcus aureus in patients with endocarditis. Ann Intern Med 1980;93:796-801.
120. Kaye D. The clinical significance of tolerance of Staphylococcus aureus. Ann Intern Med 1980;93:924-926.
121. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Almirante B, del Valle O, Pahissa A, Martínez-Vázquez JM. Ciprofloxacin resistance and staphylococcal endocarditis. Lancet 1989;ii:1525-1526.

122. Kaatz GW, Seo SM, Dorman NJ, Lerner SA. Emergence of teicoplanin resistance during therapy of Staphylococcus aureus endocarditis. J Infect Dis 1990;162:103-108.
123. Gutschik E. Experimental staphylococcal endocarditis: an overview. Scand J Infect Dis 1983;41:87-92.
124. Wright AJ, Wilson WR. Experimental animal endocarditis. Mayor Clin Proc 1982;57:10-14.
125. Kinsella RA, Muether RO. Experimental streptococcic endocarditis. Arch Intern Med 1938;62:247-270.
126. Highman B, Rosche J, Altland TD. Production of endocarditis with Staphylococcus aureus and Streptococcus mitis in dogs with aortic insufficiency. Circ Res 1956;4:250-256.
127. Walker WF, Hamburguer M. A study of experimental staphylococcal endocarditis in dogs. I. Production of the disease, its natural history and tissue bacteriology. J Lab Clin Med 1959;53:931-941.
128. Goldberg LM, De Franco J, Watanakunakorn C, Hamburger M. Studies in experimental staphylococcal endocarditis in dogs. VI. Treatment with lysostaphin. Antimicrob Agents Chemother 1967;7:45-51.

129. Sande MA. Experimental endocarditis. En: Infective endocarditis. Editado por D. Kaye. Baltimore, University Park Press, 1976. pp. 11-28.
130. Smits H, Freedman LR. Prolonged venous catheterization as a cause of sepsis. N Engl J Med 1966;276:1229-1233.
131. Freedman LR, Balone J. Experimental infective endocarditis. Prog Cardiovasc Dis 1979;12:169-180.
132. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis. I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. Yale J Biol Med 1970;394-410.
133. Perlman B, Freedman LR. Experimental endocarditis. II. A new method for the production of staphylococcal endocarditis of the aortic valve in rabbits. Yale J Biol Med 1971;44:206-224.
134. Durack DT, Beenson PB. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. Br J Exp Pathol 1972;53:44-49.
135. Durack DT, Beenson PB, Petersdorf RG. Experimental bacterial endocarditis. II. Production and progress of the disease in rabbits. Br J Exp Pathol 1973;54:142-151.

136. Santoro J, Levison M. Rat model of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1978;19:915-918.
137. Drake TA, Sande MA. Studies of the chemotherapy of endocarditis: correlation of in vitro, animal model and clinical studies. *Rev Infect Dis* 1983;5S:345-354.
138. Hook EW, Guerrant RL. Therapy of infective endocarditis. En: *Infective endocarditis*. Editado por D. Kaye. Baltimore, University Park Press, 1976. pp. 167-184.
139. Masur H, Murray HW, Roberts RB. Nafcillin Therapy for Staphylococcus aureus endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;14:457-461.
140. Egert J, Carrizosa J, Kaye D, Kobasa WD. Comparison of methicillin, nafcillin, and oxacillin in therapy of Staphylococcus aureus endocarditis in rabbits. *J Lab Clin Med* 1977;89:1262-1268.
141. Carrizosa J, Santoro J, Kaye D. Treatment of experimental Staphylococcus aureus endocarditis: comparison of cephalothin, cefazolin and methicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;13:74-77.
142. Carrizosa J, Kobasa WD, Kaye D. Effectiveness of nafcillin, methicillin, and cephalothin in experimental Staphylococcus

142. aureus endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1979;15:735-737.
143. Nolan CH, Avernathy RS. Nephropathy associated with methicillin therapy. Prevalence and determinants in patients with staphylococcal bacteremia. Arch Intern Med 1977;137:997-1000.
144. Miller MH, Wexler MA, Steigbigel NH. Single and combination antibiotic therapy of Staphylococcus aureus endocarditis: emergence of gentamicin-resistant mutants. Antimicrob Agents Chemother 1978;14:336-343.
145. Sande MA, Coutney KB. Nafcillin-gentamicin synergism in experimental staphylococcal endocarditis. J Lab Clin Med 1976;88:118-124.
146. Fernández Guerrero M, Rouse M, Henry N, Wilson W. Ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:747-751.
147. Chambers HF, Sande MA. Teicoplanin versus nafcillin and vancomycin in the treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or -resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1984;26:61-64.

148. Cantoni L, Glauser, Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin and cloxacillin for the treatment of Staphylococcus aureus endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:2348-2353.
149. Voorn GP, Thompson J, Goessens WHF, Schmal-Bauer W, Broeders PHM, Michel MF. Role of tolerance in cloxacillin treatment fo experimental Staphylococcus aureus endocarditis. J Infect Dis 1991;163:640-643.
150. Catherall EJ, Gillon V, Hurn S, Irwin R, Mizen L. Efficacy of ticarcillin-clavulanic acid for treatment of experimental Staphylococcus aureus endocarditis in rats. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:458-462.
151. Contrepois A, Joly V, Abel L, Pangon B, Vallois J-M, Carbon C. The pharmacokinetics and extravascular diffusion of teicoplanin in rabbits and comparative efficacy with vancomycin in an experimental endocarditis model. J Antimicrob Chemother 1988;21:621-631.
152. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1227-1231.
153. Geraci JE, Wilson WR. Vancomycin therapy for infective endocarditis. Rev Infect Dis 1981;3 (Suppl):S250-S258.

154. Barg NL, Supena RB, Fekety R. Persistent staphylococcal bacteremia in an intravenous drug abuser. Antimicrob Agents Chemother 1986;29:209-211.
155. Geiseler PJ, Rice TW, McCulley DJ, Lewis SM, Berzins BL. Failure of medical therapy in tricuspid endocarditis due to Staphylococcus aureus. Chemotherapy (Basel) 1981;30:408-412.
156. Massarani RM, Donta ST. The efficacy of rifampin as adjunctive therapy in selected cases of staphylococcal endocarditis. Chest 1978;73:371-375.
157. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 1988;109:619-624.
158. Martino P, Venditti M, Micozzi A, et al. Teicoplanin in the treatment of gram-positive-bacterial endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1329-1334.
159. Smith SR, Cheesbrough J, Spearing R, Davies JM. Randomized prospective study comparing vancomycin with teicoplanin in the treatment of infections associated with Hickman catheters. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1193-1197.

160. Glupczynski Y, Gagst H, Van der Auwera P, et al. Clinical evaluation of teicoplanin for therapy of severe infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:52-57.
161. Leport C, Perronne C, Massip P, et al. Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:871-876.
162. Kaatz GW, Seo SM, Barriere SL, Albrecht LM, Rybak MJ. Ciprofloxacin and rifampin, alone and in combination for therapy of experimental Staphylococcus aureus endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1184-1187.
163. Carpenter TC, Hackbarth CJ, Chambers HF, et al. Efficacy of ciprofloxacin for experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:382-384.
164. Kaatz GW, Seo SM, Barriere SL, Albrecht LM, Rybak MJ. Efficacy of ofloxacin in experimental Staphylococcus aureus endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:257-260.
165. Boscia JA, Kobasa WD, Kaye D. Comparison of difloxacin, enoxacin and cefazolin for the treatment of experimental

Staphylococcus aureus endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:262-264.

166. Sullam PM, Täuber MG, Hackbarth CJ, Chambers HF, Scott KG, Sande MA. Pefloxacin therapy for experimental endocarditis caused by methicillin-susceptible or methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemoter 1985;27:685-687.

167. Kaatz GW, Seo SM, Barriere SL, Albrecht LM, Rybak MJ. Development of resistance to fleroxacin during therapy of experimental methicillin-susceptible Staphylococcus aureus endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1547-1550.

168. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. Lancet 1989;ii:1071-1073.

169. Humphreys H, Mulvihill E. Ciprofloxacin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet 1985;ii:383.

170. McColm AA, Ryan DM. Penetration of β -lactam antibiotics into cardiac vegetations, aorta and heart muscle in experimental Staphylococcus aureus endocarditis: comparison of ceftazidime, cefuroxime and methicillin. J Antimicrob Chemother 1985;16:349-358.

171. McColm AA, Ryan DM, Acred P. Comparison of cefazidime, cefuroxime and methicillin in the treatment of Staphylococcus aureus endocarditis in rabbits. J Antimicrob Chemother 1984;33:373-377.
172. Rahal JJ, Meyers BR, Weinstein L. Treatment of bacterial endocarditis with cephalothin. N Engl J Med 1968;279:1305-1309.
173. Smith IM. Cephalosporin therapy of staphylococcal infections in adults. Postgrad Med J 1971;47 (Suppl):78-97.
174. Benner EJ. Cephalosporin antibiotics: therapeutic dimensions and future. Postgrad Med J 1971;47 (Suppl):135-142.
175. Fiala M, Kaushik V, Chatterjee S, Lluncor E, Huang J. Cephadrine in the treatment of infective endocarditis. Am J Med Sci 1979;277:305-309.
176. Kaye D, Hewitt W, Turck M. Cefazolin and Staphylococcus aureus aureus endocarditis. JAMA 1977;237:2601.
177. Reinartz JA, Kier CM, Guckian JC. Evaluation of cefazolin in the treatment of bacterial endocarditis and bacteraemia. J Infect Dis 1973;128:392-396.

178. Quinn EL, Pohlod D, Madhavan T, Burch K, Fisher E, Cox F. Clinical experiences with cefazolin and other cephalosporins in bacterial endocarditis. J Infect Dis 1973;128S:386-391.
179. Bryant RE, Alford AH. Unsuccessful treatment of staphylococcal endocarditis with cefazolin. JAMA 1977;237:569-570.
180. Eykyn SJ. The treatment of staphylococcal endocarditis. J Antimicrob Chemother 1987;20 (Suppl A):161-167.
181. Cantoni L, Wenger A, Glauser MP, Bille J. Comparative efficacy of amoxillin-clavulanate, cloxacillin, and vancomycin against methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis in rats. J Infect Dis 1989;159:989-993.
182. Kennedy S, Chambers HF. Daptomycin (LY146032) for prevention and treatment of experimental aortic valve endocarditis in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1522-1525.
183. Perronne CM, Malinverni R, Glauser MP. Treatment of Staphylococcus aureus endocarditis in rats with Coumermycin A1 and ciprofloxacin, alone or in combination. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:539-543.

184. Andriole VT. Staphylococcy and combination therapy. Arch Intern Med 1979;139:1090-1091.
185. Karchmer AW. Antibiotic therapy of nonenterococcal streptococcal and staphylococcal endocarditis: current regimens and some future considerations. J Antimicrob Chemother 1988;21 Suppl C:91-103.
186. Watanakunakorn C, Glotzbecker C. Enhancement of the effects of antistaphylococcal antibiotics by aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother 1974;6:802-806.
187. Steigbigel RT, Greenman RL, Remington JS. Antibiotic combinations in the treatment of experimental Staphylococcus aureus infection. J Infect Dis 1975;131:245-251.
188. Campos ME, Rabinovich S, Smith IM. Therapy of experimental staphylococcal infection with antibiotic combinations. J Lab Clin Med 1974;83:241-248.
189. Sande MA, Johnson ML. Antimicrobial therapy of experimental endocarditis caused by Staphylococcus aureus. J Infect Dis 1975;131:367-375.
190. Watanakunakorn C, Guerriero JC. Interaction between vancomycin and rifampicin against Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1981;19:1089-1096.

191. Traczewski MM, Goldmann DA, Murphy P. In vitro activity of rifampicin in combination with oxacillin against Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 1983;19:571-576.
192. Simon GL, Smith RH, Sande MA. Emergence of rifampin-resistant strains of Staphylococcus aureus during combination therapy with vancomycin and rifampicin: a report of two cases. Rev Infect Dis 1983;5 Suppl 3:S507-S508.
193. Massanari RM, Donta ST. The efficacy of rifampin as adjunctive therapy in selected cases of staphylococcal endocarditis. Chest 1978;73:371-375.
194. Goldman PL, Petersdorf RG. Significance of methicillin tolerance in experimental staphylococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1979;15:802-806.
195. Rahal JJ, Chan YK, Johnson G. Relationship of staphylococcal tolerance, teichoic acid antibody, and serum bactericidal activity to therapeutic outcome in Staphylococcus aureus bacteriemia. Am J Med 1986;81:43-52.
196. Saravoltz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus infections: a new source of nosocomial outbreaks. Ann Intern Med 1982;97:325-329.

197. Wiedemann B, Kresken M. The incidence and development of resistance in *Staphylococcus aureus* from three european countries. *J Antimicrob Chemother* 1984;14 Suppl D:27-34.
198. Kaatz GW, Barriere SL, Schaberg DR, Fekety R. Ciprofloxacin versus vancomycin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:527-530.
199. Thauvin C, Lemeland J-F, Humbert G, Fillastre J-P. Efficacy of Pefloxacin-Fosfomycin in experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:919-921.
200. Kaatz GW, Seo SM, Barriere SL, Albrecht LM, Rybak MJ. Efficacy of fleroxacin in experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:519-521.
201. Trexler M, Pitsakis PG, Kaye D. Oral Temafloxacin versus vancomycin for therapy of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1143-1145.
202. Chandrasekar PH, Levine DP, Price S, Rybak MJ. Comparative efficacies of imipenem-cilastatin and vancomycin in experimental aortic valve endocarditis due to methicillin

- resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1988;21:461-469.
203. Bushby SRM. Trimethoprim-Sulfamethoxazole: in vitro microbiological aspects. J Infect Dis 1973;128 Suppl.:S442-S462.
204. Seligman SJ. In vitro susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to sulfamethoxazole and trimethoprim. J Infect Dis 1973;128 Suppl.:S543-S544.
205. Gallien R. Antibacterial action of Trimethoprim-Sulfamethoxazole. J Infect Dis 1973;128 Suppl.:S486-S497.
206. Street AC, Durack DT. Experience with Trimethoprim-Sulfamethoxazole in treatment of infective endocarditis. Rev Infect Dis 1988;10:915-921.
207. Quintiliani R, Levitz RE, Nightingale CH. Potential role of trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of serious hospital-acquired bacterial infections. Rev Infect Dis 1987;9 Suppl.:S160-S165.
208. Seligman SJ, Madhavan T, Alcid D. Trimethoprim-Sulfamethoxazole in the treatment of bacterial endocarditis. J Infect Dis 1973;128 Suppl.:S754-S762.

209. Bengtsson E, Svanbom M, Tunevall G. Trimethoprim-sulphamethoxazole treatment in staphylococcal endocarditis and gram-negative septicemia. *Scan J Infect Dis* 1974;6:177-182.
210. Weinstein L, Schlesinger J. Treatment of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1973;16:275-302.
211. Pelletier LL, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-1972. *Medicine* 1977;56:287-313.
212. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friendland G, Crumpacker CJ. Infective endocarditis: an analysis based on estrict case definition. *Ann Intern Med* 1981;94:505-518.
213. Julander I, Arneborn P, Back E, Hoglund C, Suanbon M. Intravenous drug adiction-staphylococcal septicemia-pulmonary embolism: a triad pathognomonic for tricuspid valve endocarditis?. *Scand J Infect Dis* 1983;15:257-265.
214. Louria DB, Hensle T, Rose J. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med* 1967;67:1-24.
215. Arjona E, Ales JM. Diagnóstico bacteriológico y de laboratorio de las endocarditis. *Rev Clin Esp* 1946;22:1-14.

216. Jones RN, Barry AL, Gavan TL, Washington II JA. Susceptibility tests: microdilution and macrodilution broth procedures. En E.H. Lennette, A. Balows, W.J. Hausler, H.J. Shadomy (ed). Manual of clinical microbiology, fourth edition. American Society for Microbiology, Washington, DC. 1985; pp: 972-977.
217. Bushby SRM, Hitchings GH. Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. Br J Pharmac Chemother 1968;33:72-90.
218. Fernández Guerrero ML. Endocarditis infecciosa. Experiencia clínica y lecciones de un modelo experimental. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid 1985.
219. Quale JM, Mandel LJ, Bergasa NV, Straus EW. Clinical significance and pathogenesis of hyperbilirubinemia associated with Staphylococcus aureus septicemia. Am J Med 1988;85:615-618.
220. Nahass RG, Wienstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type I-negative and -positive patients. J Infect Dis 1990;162:967-970.
221. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, Otto CM. Infective endocarditis, 1983-1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. J Am Coll Cardiol 1990;15:1227-1233.

222. Manolis AS, Melita H. Echocardiographic and clinical correlates in drug addicts with infective endocarditis. Implications of vegetation size. Arch Intern Med 1988;148:2461-2465.
223. Bayer AS, Blomquist IK, Bello E, Chiu CY, Ward JI, Ginzton LE. Tricuspid valve endocarditis due to Staphylococcus aureus. Correlation of two-dimensional echocardiography with clinical outcome. Chest 1988;93:247-253.
224. Robbins MJ, Frater RWM, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. Am J Med 1986;80:165-171.
225. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, Nichols TR, Beck GJ. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. Neurology 1989;39:173-178.
226. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. Neurology 1991;41:1015-1020.
227. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. Ann Intern Med 1991;115:674-680.
228. Karchmer AW. Staphylococcus aureus and vancomycin: the sequel. Ann Intern Med 1991;115:739-740.

229. Rapaport E. The changing role of surgery in the management of infective endocarditis. *Circulation* 1978;58:598.
230. Robinson MJ, Greenberg JJ, Korn M, Rywlin AM. Infective endocarditis at autopsy: 1965-1969. *Am J Med* 1972;52:492-498.
231. Buchbinder NA, Roberts WC. Left-sided valvular active infective endocarditis. A study of forty-five necropsy patients. *Am J Med* 1972;53:20-35.
232. Julander I. Unfavourable prognostic factors in *Staphylococcus aureus* septicemia and endocarditis. *Scand J Infect Dis* 1985;17:179-187.
233. Arnett EN, Roberts WC. Prosthetic valve endocarditis. Clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison of observations in 74 necropsy patients with active infective endocarditis involving natural left-sided cardiac valves. *Am J Cardiol* 1976;38:281-292.
234. Hitchings GH. Mechanism of action of Trimethoprim - sulfamethoxazole I. *J Infect Dis* 1973;128 Supp.:S433-S436.
235. Burchall JJ. Mechanism of action of Trimethoprim - sulfamethoxazole II. *J Infect Dis* 1973;128 Suppl.:S437-S441.

236. Landy M, Larkun NW, Oswald EJ, et al. Increased synthesis of p-amino-benzoic acid associated with the development of resistance in Staph. aureus. Science. 1943;97:265-267.
237. Wolf B, Hotchkiss RD. Genetically modified folic acid synthesising enzymes in pneumococcus. Biochemistry 1940;2:145-150.
238. Sköld O: R-factor mediated resistance to sulfonamides by a plasmid-borne, drug resistant dihydropteroate synthase. Antimicrob Agents Chemother 1976;9:49-54.
239. Chokkavelu B, Chandrasekar P, Rolston K, LeFrock JL, Schell RF. Activity of eleven antimicrobial agents against methicillin-, methicillin - and rifampin - resistant Staphylococcus aureus. Chemotherapy 1984;30:97-101.
240. Bajpai J, Chaturvedi SN, Khanuja SPS. Chemotherapy of acute bone and joint infections. International Surgery 1977;62:172-174.
241. Markowitz N, Saravolatz L, Pohlod D, et al. Comparative efficacy and toxicity of trimethoprim-sulfamethoxazole in the therapy of Staphylococcus aureus infection (abstract no.903). In: Program and abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1985.

242. Millard FJC. Trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of chronic osteomyelitis. En: Bernstein LS, Salter AJ, eds. Trimethoprim sulphamethoxazole in bacterial infections. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973;195-199.
243. Seligman SJ, Madhavan T, Alcid D. Trimethoprim - sulphamethoxazole in the treatment of bacterial endocarditis. J Infect Dis 1973;128 Suppl.:S754-S760.
244. Shafqat SH, Shah SAA, Syed SA. Bacterial endocarditis over prosthetic valves treated with trimethoprim - sulphamethoxazole combination. Br Heart J 1971;33:974-976.
245. Tamer MA, Bray JD. Trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of multiantibiotic - resistant staphylococcal endocarditis and meningitis. Clin Pediatr (Phila) 1982;21:125-126.
246. Pater RB, Welling PG. Clinical pharmacokinetics of cotrimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole). Clin Pharmacokinet 1980;5:405-423.
247. Gentry GA, Morse PA. Partial reversal of the thymineless state in vivo. Nature (Lond) 1966;212:1483-1484.
248. Chambers HF, Kennedy S. Effects of dosage, peak and trough concentrations in serum, protein binding, and bactericidal rate on efficacy of teicoplanin in a rabbit model of endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:510-514.

249. Leport C, Perronne C, Massip P, et al. Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:871-876.
250. Eagle H, Musselman AD. The rate of bactericidal action of penicillin in vitro as a function of its concentrations, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. *J Exp Med* 1948;88:99-131.
251. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-Sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992;117:390-398.
252. Fernández Guerrero M, Gobernado M, Ariza J, Williams A. Spanish experience with teicoplanin. *Scand J Infect Dis* 1990;Suppl 72:38-44.